Aus der Tropenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten
„Robert Koch“ in Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Rose).

Die Entwicklung der arzneilichen Malariaprophylaxe seit 1926, dem Jahr der ersten Einführung wirksamer synthetischer Präparate in die Therapie der Malaria

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Heinz Dasbach
aus Hachenburg (Westerwald)

Tag der Promotion: 29. Juli 1941.

Buchdruckerei und Verlagsanstalt Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

M 203

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z

Referent: Prof. Dr. R o s e

Korreferent: Prof. Dr. Z e i ß

Einleitung.

Ein echtes kausales Malariaprophylaktikum müßte die Fähigkeit besitzen, die in den menschlichen Körper eingedrungenen Parasitenformen, die Sporozoiten, zu vernichten, bevor sie im Gewebe Fuß fassen. Wir besitzen derzeit kein Medikament, das diesen Anforderungen voll entspricht (Kikuth 1933 und 1935). Im Gegensatz zu dieser kausalen Prophylaxe steht die klinische Prophylaxe. Man versteht darunter eine über lange Zeit fortgesetzte vorbeugende Maßnahme, die die Ausbreitung der Infektion im menschlichen Körper und den Ausbruch klinischer Symptome dadurch verhindert, daß die frühen Entwicklungsformen der Parasiten im menschlichen Blut weitgehend vernichtet werden. Es wird die Infektion im Anfangsstadium unterdrückt oder die Zahl der Parasiten so niedrig gehalten, daß klinische Symptome nicht auftreten. Diesen Anforderungen entsprechen Chinin, Atebrin und Plasmochin, allerdings in verschiedener Stärke.

Diese nur bedingte prophylaktische Wirkung mit ihrer schlechten Vergleichsmöglichkeit ist in der Hauptsache dafür verantwortlich zu machen, daß die neuen synthetischen Heilmittel sich gegenüber Chinin in der Malariaprophylaxe nur sehr langsam durchsetzen. Hinzu kommt, daß Prophylaxeversuche nicht nur in verschiedenen Gegenden, sondern auch am gleichen Ort in verschiedenen Jahren außerordentlich in ihren Ergebnissen voneinander abweichen. Diese wechselnde „Schwere" einer Endemie oder Epidemie ist von mehreren Faktoren, wie Anophelendichte, Prozentsatz der infizierten Mükken, Art (Pl. vivax, malariae, immaculatum) und Virulenz der Parasiten, abhängig. Für die Prophylaxe des Einzelnen ist es natürlich auch von Wichtigkeit, ob der Prophylaktiker ein Europäer oder ein Eingeborener mit möglicher Immunität ist, ob sie gewissenhaft durchgeführt, ob zusätzlich mechanischer Schutz angewandt wird und welche Konstitution und Widerstandskräfte der Prophylaktiker besitzt. Diese Arbeit will die Prophylaxeversuche seit 1926 unter Berücksichtigung der Nebenumstände vergleichen und die praktisch durchführbarsten Methoden der individuellen Prophylaxe und Massenprophylaxe herausschälen.

Das Wort „Massenprophylaxe“ hat in der internationalen Literatur eine doppelte Bedeutung. Zuweilen wird es noch in der ursprünglichen Bedeutung als Prophylaxe einer Masse, z. B. einer Schiffsbesatzung oder einer militärischen Truppe, angewandt. Meistens aber gebraucht man es, besonders von französischer Seite, im Sinn einer „prophylaktischen“ Sanierung, die einer „therapeutischen“ Sanierung gegenübergestellt wird. Die Massenprophylaxe hat nach Sergent Edm., Balfour, Pittaluga u. Sinton (1938) nicht nur die Aufgabe, „die Bevölkerung gegen die klinischen Manifestationen der Malaria zu schützen“, sondern auch „die Infektionsquellen für die Mücken zu vermindern“. In gleicher Weise definiert der 4. Bericht der Malariakommission des Völkerbundes (1937). Um die Malariaprophylaxe umfassend darzustellen, ist es notwendig, auch auf die letzte Form der Massenprophylaxe und die in ihr enthaltene Gametenprophylaxe, die Verhinderung der Infektion der Mücken, einzugehen, obgleich diese Gebiete nach unserem deutschen Sprachgebrauch zur Malariasanierung zu rechnen sind.

Prophylaxe mit Chinin.

Um die Versuche mit Chininprophylaxe zu verstehen, ist ein kurzer Rückblick über die Entstehung und Entwicklung der verschiedenen Methoden der Verabreichung notwendig.

Mit einem kräftigen Chininstoß hoffte Robert Koch um 1900 die Entwicklung der eingedrungenen Plasmodien abzubrechen. Er ging von der Annahme einer äußersten Inkubationszeit von 10 Tagen bei Tropica aus — während sie nach späteren Untersuchungen beiTropica nur 6,5, bei Tertiana 11 und bei Quartana 13,5 Tage betragen soll — und gab anfangs am 10. und 11. Tag, später am 9. und 10. Tag je 1,0 g. Diese Form der Prophylaxe erwies sich bald erfolgreicher, wenn man die Chinintage noch mehr zusammenschob, und es bürgerte sich schließlich der Brauch ein, jeden 6. und 7. Tag, meistens Samstags und Sonntags, das Chinin zu nehmen. Die unangenehmen Chininnebenwirkungen, wie Ohrensausen, Herzklopfen und Tremor der Hände, wurden aber auf die Dauer, besonders am 2. Tag so stark, daß diese Kochsche Prophylaxe nur von Wenigen gewissenhaft über einen längeren Zeitraum durchgeführt worden sein dürfte. Bei einer Verabreichung unter strenger Kontrolle, z. B. an militärischen Truppen, spielen natürlich diese Nebenwirkungen, wenigstens was die konsequente Durchführung der Maßnahme anbelangt, keine Rolle.

Um die Chininbeschwerden zu vermindern, verteilte Nocht die Dosis von 1,0 g auf 5 Dosen von 0,2 g. Dieses Verfahren war wiederum zu zeitraubend für die Massenschutzbehandlung.

Eine andere Form der intermittierenden Prophylaxe ist die Ziemannsche Methode, jeden 4. Tag 1,0 g zu nehmen. Diese Art der Prophylaxe verursacht weniger Chininbeschwerden als die Kochsche Methode und ist für die Schutzbehandlung der Einzelpersonen und der Gemeinschaft geeignet.

Celli führt die tägliche Prophylaxe mit Dosen um 0,4 g ein. Dieser Methode wird als einziger Nachteil die Züchtung von chininresistenten Plasmodienstämmen vorgeworfen.

Diese von Deutschen erdachten Methoden der Prophylaxe durch Chininstöße wurden auch nach 1926 noch von einigen deutschen

Malariologen empfohlen. Inzwischen hatten sie aber auch in anderen Ländern, wie Italien, Aegypten und der Türkei Eingang gefunden.

Wehrle empfiehlt 1928 statt der täglichen Prophylaxe die im Kriege in Ostafrika geübte Nochtsche Methode (jeden Samstag und Sonntag je 1 g in kleineren Dosen). Er schreibt weiter: „Sie hat nur den Nachteil, daß einem nach ein- oder mehrjähriger Betätigung derselben der zweite Chinintag äußerst unsympatisch wird, mit der zunehmenden Tropenanämie Ohrensausen, Zittern usw. immer stärker auftreten und Leistungsunfähigkeit und Arbeitslust an diesem Tag erheblich beeinträchtigen. Angenehmer ist bestimmt die von Prof. Ziemann vorgeschlagene und in Kamerun mit gutem Erfolg eingeführte Variante, jeden Mittwoch und Samstag je 1 g zu nehmen." Er empfiehlt für schwer verseuchte Gegenden und besonders für kürzeren Aufenthalt eine verstärkte Prophylaxe, derart, daß nach der Ziemannschen Methode Mittwoch und Samstag je 1 g Chinin genommen wird, und dann Sonntags nochmals 0,5 g.

Gosio berichtet 1930, daß die Prophylaxe mit 2 mal wöchentlich 1 g pro die den Ausbruch der Malaria bei therapeutisch infizierten Paralytikern nicht verhindert hat. Allerdings muß man bei solchen Versuchen immer bedenken, daß die Paralytikermalaria der Malaria des gesunden Menschen nicht ganz entspricht. Denn wie Schulemann (1935) betont, ist durch die Spirochäteninfektion des Zentralnervensystems die Widerstands- und Reaktionsfähigkeit des Paralytikers schwer geschädigt. Hinzu kommt, daß Paralytiker meist durch Blutübertragung infiziert werden. Da das Blut Schizonten und Gameten und keine Sporozoiten enthält, muß das Bild der Malaria naturgemäß ein anderes sein. Dies drückt sich ja auch in verkürzter Inkubationszeit und leichter therapeutischer Beeinflußbarkeit aus. Nur Versuche mit durch Mücken infizierten und gesunden Freiwilligen entsprechen den natürlichen Verhältnissen.

Lutrario teilt 1934 mit, daß die italienischen Chiningesetze verfügen, daß Chinin als Prophylaktikum neben täglichen Dosen auch in Dosen von 1 g an zwei folgenden Tagen der Woche gegeben werden soll.

In der Türkei, wo die intermittierende Prophylaxe sehr verbreitet ist, liefert der Staat nach Ismail (1935) den landwirtschaftlichen Arbeitern 2 g Chinin pro Woche zu ermäßigten Preisen.

Seit 1920 findet man allgemein die Angabe, daß man in Afrika von den 1 g Chinin-Mengen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

weitgehendst abgekommen ist, da ein sehr starker Prozentsatz unter Allgemeinerscheinungen nervöser Art, Herzbeschwerden und Schwerhörigkeit zu leiden hatte.

Ebenso zur Ablehnung der Prophylaxe führte nach Kingsbury (1938) ein Versuch auf einer Plantage. Chinin wurde ebenfalls in zwei wöchentlichen Dosen von je 1 g gegeben. Bereits nach drei Wochen traten jedoch so zahlreiche Chininnebenerscheinungen auf, daß die Plantagenleitung den Abbruch der Versuche verlangte.

Nach Versuchen von Kičić (1939) bietet sowohl die Kochsche als auch die Ziemannsche Methode keinen allzu großen Schutz: Von 72 Leuten, die jeden Freitag und Samstag 1 g Chinin erhalten hatten, erkrankten 12,5%, die zweite Gruppe von 111 Personen, die Mittwochs und Samstags 1 g bekommen hatte, hatte 12,7% Erkrankungen, in der Kontrollgruppe von 96 Leuten waren es auch nur 13,5%.

Ein Versuch von Tošić (1939), ebenfalls in Jugoslawien ausgeführt, brachte trotz geringerer Dosierung ein besseres Ergebnis. Mittwochs und Samstags wurde 0,8 g Chinin gegeben mit dem Erfolg, daß die Erkrankungsziffer auf die Hälfte gegenüber dem Vorjahr fiel.

Schäfer erklärt, daß Westafrika, besonders die Küste Kameruns, überhaupt erst durch die Durchführung der Chininprophylaxe, besonders der Ziemannschen: Alle 4 Tage 1 g, für die Weißen bewohnbar gemacht werden konnte.

Nicolai (1925) probierte die Ziemannsche Prophylaxe in Niederl. Indien an 556 Kulis während eines Jahres aus. Es wurde an jedem 4. Tag 1,4 g Chinin gegeben. Als Kontrolle dienten 3163 Kulis ohne Chininprophylaxe, sowie die Erkrankungsziffern des vergangenen Jahres. Nicolai kommt zum Schluß, daß diese Art der Chininverabfolgung für die Malariaprophylaxe keinen oder nur sehr geringen Wert besitzt. Sie ist bloß imstande, ⅓ aller Rezidive hintanzuhalten.

Eine Prophylaxe mit noch geringerer Dosierung als bei dem Versuch von Tošić wandte mit gutem Erfolg Ottolenghi (1932) in Italien an. Eine Gemeinde von 87 Einwohnern bei Ravenna litt sehr stark an Malaria, so daß im Jahre 1930 rund 40% der Einwohner von der Krankheit betroffen wurden. Den Erwachsenen wurde 0,6 g Chininsulphat verabreicht, und zwar Samstags und Sonntags in der Zeit vom Juni bis 15. Oktober. Es gab dabei nur 3 Fälle oder 3,5% von Rezidiven. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß die in

diesem Jahr herrschende Trockenheit die Mückenplage stark einschränkte, so daß die Uebertragung schwieriger war als sonst. In einer in der Nähe liegenden Gemeinde mit gleichen Bedingungen entwickelte sich jedoch die Malaria wie im Vorjahr und betraf etwa 25% der Bevölkerung.

Pincu berichtet 1926 über einen Versuch mit noch kleinerer Gesamtwochenmenge. Von Anfang Mai bis Ende Oktober erhielt die ganze Bevölkerung eines Dorfes jeden Sonntag je 1 g Chinin, die Kinder entsprechend weniger. In diesem Dorf wurde keine Neuinfektion konstatiert, während von den 70 alten Kranken nur 8 rezidivierten, von denen sich 5 ganz und 3 teilweise der Chinisierung entzogen hatten.

D'Hooghe stellte 1930 fest, daß eine Dosis von 1 g Chinin, 3 mal wöchentlich an Arbeiter in Belgisch Kongo gegeben, einen beträchtlichen Rückgang der ins Krankenhaus aufgenommenen Fälle zustande brachte.

Die Prophylaxeversuche von 1926 bis 1929 bei militärischen Truppen in Indien leiten schon zur täglichen Prophylaxe über. Nach Young (1933) wurden die Beobachtungen die ersten zwei Jahre in Nowshera gemacht und später auf andere Gebiete ausgedehnt. Die Infektionszeit in Nowshera beginnt gegen Mitte September und endet in der ersten Woche des November. Dasselbe gilt mehr oder weniger für die anderen Gebiete auf die das Experiment ausgedehnt wurde. Gewöhnlich besteht die Malaria hauptsächlich aus der Tertianaform, aber wenn sie epidemisch auftritt herrscht mehr Tropica vor. Die Prophylaxedosis war 0,65 g (10 grains) Chininsulphat in Lösung jeden Abend, ausgenommen Samstag Abend. 1926 wurde diese Behandlung den englischen Truppen von Nowshera vom 4. bis zum 24. Oktober zuteil. Die Chiningruppe bestand aus 210 Leuten, unter denen es im Oktober 8,1% Malariafälle gab. In der Kontrollgruppe von 225 Leuten waren es 30,2%.

1927 wurden sowohl britische wie indische Truppen zu den Versuchen herangezogen, die Prophylaxe wurde in zwei dreiwöchentlichen Zeiträumen mit einer dazwischenliegenden Pause von 10 Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse waren folgende: In der britischen, 194 Mann starken, Chiningruppe kamen 3,1% Fälle vor, in der 270 Mann starken Kontrollgruppe gab es 9,6% Fälle. In der indischen Chiningruppe von 443 Personen gab es keinen Malariafall, in der Kontrollgruppe von 441 Personen nur 2%.

1928 wurden andere Einheiten in Peshawar erfaßt. In einem Standort hatte die Chiningruppe, die ungefähr 500 Personen umfaßte, 0,6% Malariafälle, während die Kontrollgruppe, die aus ungefähr 3200 Leuten bestand, 2,6% hatte.

Das Jahr 1929 war das schlimmste Malariajahr in den Berichten des Distriktes. Unter 473 britischen Soldaten, die Chinin nahmen, betrug das Vorkommen der Malaria 0,2% während des ersten Dreiwochenkurses und 14,2% während des zweiten. In der Kontrollgruppe von 228 Leuten waren es 17,1% während der ersten Periode und 92,6% während der zweiten. In den 6 Wochen nach der Prophylaxe war die Häufigkeit in den beiden Gruppen fast gleich.

Abgesehen vom Geschmack war die Behandlung beliebt. Der bittere Geschmack ist ein ernstes Hindernis für eine wirksame Prophylaxe. Keine Nebenwirkungen, die dem Chinin zuzuschreiben wären, wurden während des Verlaufes des Versuches beobachtet. Die zehntägige Pause ist später für unnötig befunden und aufgegeben worden. Young schließt, daß die Prophylaxe in nicht epidemischen Jahren kaum die Kosten und die enthaltene Arbeit lohnt, aber daß in epidemischen Jahren die Auslagen reichlich vergolten werden.

Nach diesen Versuchen wurde die Verfügung erlassen, in diesem Teil Indiens an alle Truppen in Malariastandorten an 5 Tagen der Woche 10 Wochen lang von Anfang September bis Mitte November 0,65 g (10 grains) Chinin zu verteilen.

Einige Beobachtungen aus diesen Versuchen verdienen festgehalten zu werden: 1. Wenn man den Mittelwert der Erkrankungszahlen aller Chiningruppen und aller Kontrollgruppen berechnet kommt man auf Zahlen von 4,4% bezw. 25,7%, d. h. die Chininprophylaxe: 6 mal wöchentlich 0,65 g, hat rund 83% der Infektionen oder den Ausbruch klinischer Symptome von Infektionen verhütet. 2. Der Schutz der Prophylaxe während der Epidemie 1929 war ein relativ größerer als in den drei normalen Jahren 1926—1928 (86,9% gegenüber 73,4%). 3. Die Erkrankungszahlen der eingeborenen Truppen lagen in der Chiningruppe und in der Kontrollgruppe niedriger als die der englischen Truppen (Chiningruppe: 0,0% gegenüber 3,1%, Kontrollgruppe: 2% gegenüber 9,6%. 4. In den 6 Wochen nach Beendigung der Prophylaxe war die Malariahäufigkeit in den ehemaligen Chinin- und Kontrollgruppen fast gleich. 5. Der Geschmack der Arznei ist selbst bei Massenschutzbehandlung von Wichtigkeit.

Den Beginn der Versuche mit täglicher Prophylaxe mögen drei Experimente mit therapeutischen Dosen an malariainfizierten Paralytikern machen:

Gosio (1930) schreibt, daß die präventive Behandlung während und nach der Inokulation zu einer Verlängerung der Inkubationszeit oder auch zu einem Ausfall der Erkrankung führt. Die präventiven Chiningaben, selbst wenn sie relativ hoch sind, sofern sie gerade in der Zeit nach der Infektion abgesetzt waren, beeinflussen den Gang der Infektion nicht; während die Infektion ganz oder teilweise verhindert wird, wenn therapeutische Dosen in den ersten Tagen nach der künstlichen Infektion gegeben werden. Bei Infektion während der Prophylaxe trat die Erkrankung erst 16 Tage nach Aufhören der Prophylaxe auf. Gab man gleich nach der Infektion an drei Tagen je 1 g, so ließ sich die Infektion unterdrücken.

Ciuca, Balteanu und Balif (1931) beobachteten bei der tropischen, den Paralytikern inokulierten Malaria, daß, wenn man diese Patienten 15—30 Tage — auch wenn man erst am Ende der Inkubationszeit beginnt — mit 1 g Chinin täglich behandelt, die Krankheit nicht auftritt, und weder Gametozyten noch Parasiten im Blut auftreten. Das Blut bleibt aber in den ersten Tagen der Behandlung infizierend.

Sechs Jahre später berichten Ciuca, Ballif, Chelarescu, Isanos und Glaser (1937) über einen ähnlichen Versuch: 45 Patienten, die einer Malariatherapie bedurften, wurden teils mit Plasmodium falciparum, teils mit Plasmodium vivax künstlich infiziert. Die Infektion erfolgte bei einem Teil der Patienten durch Mückenübertragung, bei dem anderen Teil durch intravenöse Injektion von Malariablut. Am Tage vor der Injektion und an den zehn folgenden Tagen erhielten die Patienten 1,0 g Chinin-Chlorhydrat; die Personen der Kontrollgruppe wurden unbehandelt gelassen. Die Beobachtungen wurden über ein Jahr lang durchgeführt. Von den 14 Patienten, die einer Infektion mit Plasmodium falciparum ausgesetzt waren und Chinin prophylaxktisch erhielten, zeigte einer das Angehen der Infektion durch Auftreten von Parasiten im Blut nach 46 Tagen Inkubation. Von 5 Kontrollpersonen zogen sich 3 eine Infektion zu mit Fieber und Parasiten und 2 mit nur Parasiten. Bei Malaria tertiana erkrankte von den 3 Chininpatienten einer. Von den 7 Tertianakranken der Kontrollgruppe zeigten 3 klinische Symptome, 3 zeigten nur Parasiten im peripheren Blut, einer schien immun zu sein.

Faßt ebenso große tägliche Dosen wurden 1926 nach Mc Nabb und Stewart (1928) 225 Offiziere und Mannschaften, die 4½ Monate mit Kartierungsarbeiten auf stark verseuchtem Gebiet der Panamalandenge beschäftigt waren, gegeben. Trotz 0,97 g (15 grains) Chininsulphats erkrankten 47% an Malaria. Aber nur bei 6% der Prophylaktiker kam die Krankheit während der Vorbeugungszeit zum Ausbruch. Die übrigen Fälle zeigten sich erst während einer weiteren 7½ monatigen Beobachtungsdauer im sanierten Gebiet, nachdem das Chinin fortgefallen war. Nach den hier gemachten Erfahrungen war die tropische Form der Malaria durch die Vorbeugung leichter zu bekämpfen als die Tertiana.

Ottolenghi meint 1932 nach Versuchen an experimentell infizierten Patienten, daß die tägliche Dosis bei großer Infektionsmöglichkeit 0,6—0,8 g sein müsse.

Hill und Goodwin (1937) verwandten Mengen von 0,65 g (10 grains). 337 Personen, die in einem weitverstreuten Dorf im Sumpfland lebten, wurden, nachdem die Parasitenträger durch Chinin- und Atebrinkuren parasitenfrei gemacht worden waren, in drei Gruppen geteilt, von denen die eine Gruppe, 108 Personen, täglich 0,65 g Chinin erhielt. Eine andere Gruppe von 120 Personen diente zur Kontrolle. Die ehemaligen Parasitenträger der Chiningruppe waren nur mit Chinin behandelt worden. Die Beobachtungen wurden über den ganzen Sommer ausgedehnt. Der Prozentsatz der Neuinfektionen in der Chiningruppe war 5,5 und in der Kontrollgruppe 31,6. Diese Dosierung hatte also dort einen Schutz von 32,6% geboten. Unter den Chininbehandelten zeigten 5,5% Unverträglichkeitserscheinungen.

James (1931) hat bei der Verabreichung von 0,65 g Chinin am Vortage, am Tag der von einer oder mehreren Anophelen verursachten Infektion und während 10—12 Tage nachher in den 5 von ihm untersuchten Fällen die Beobachtung gemacht, daß die Krankheit trotzdem auftrat, und zwar nach Ablauf der normalen Inkubationszeit oder wenig später.

Mansell (1929) hatte ebenfalls festgestellt, daß diese Menge von 0,65 g nicht genügte, eine Infektion zu verhüten. Er gab allerdings die Arznei auch nur noch 7 Tage lang nach Verlassen des Malariagebietes. Er erhöhte deshalb später die Dosis auf 0,97 g, die er täglich 8 Tage lang gab, er begann damit eine Woche nach Verlassen des Malariagebietes. Der Erfolg des Versuches im ersten Jahr

schien das Verfahren zu rechtfertigen, es gab eine stark verminderte Malariamorbidität.

Pecori (1930) berichtet über den Mißerfolg einer Prophylaxe mit 0,6 g. Sie wurde in der Umgebung Roms mit täglichen Gaben von 0,6, 0,4 und 0,2 g, je nach Alter, durchgeführt. Trotz dieser hohen Gaben soll die Morbidität unter Prophylaxe nur 2,8% gegen 3,8% im Gesamtdurchschnitt betragen haben. Das wäre also nur eine Wirksamkeit von 26,3%.

Nach Castelliani (1938) gab es in der italienischen Expeditionsarmee während des abessinischen Feldzuges nur 1241 Neuinfektionen an Malaria, 1093 Rückfälle und 23 Todesfälle. Diese Ergebnisse werden der täglichen Prophylaxe mit 0,58 g (9 grains) Chinin. Sulphat oder Bihydrochlorid, zugeschrieben.

Peryassu (1933) empfiehlt zur Vermeidung der Malariainfektion bei der Schiffahrt auf brasilianischen Flüssen neben mechanischem Mückenschutz die tägliche Einnahme von 0,5—0,6 g Chinin.

Gelonesi (1931) befürwortet die Kombination der täglichen 0,5 g Prophylaxe mit der zweimal wöchentlichen Grammprophylaxe.

D'Hooghe (1930) meldet aus Belgisch Kongo, daß bei Arbeitern 0,5 g Chinin, jeden Tag verabreicht, „genügend war, einen Gleichgewichtszustand zwischen ihnen und ihren Parasiten aufrechtzuerhalten."

Nach Lutrario (1934) bestimmten die italienischen Chiningesetze, daß Chinin zur Vorbeugung täglich in Mengen von 0.4—0,6 g (neben 2 mal wöchentlich 1,0 g) gegeben werden soll.

Ein Versuch von Robin (1934) in Indochina zeigte die nicht allzu große Wirksamkeit der täglichen Prophylaxe mit 0,5 g Chinin für die dortigen Verhältnisse. Nach einer 6monatigen Verabfolgung war der Prozentsatz der Erkrankungen von 30 auf 17 (43,3-prozentige Wirksamkeit) gefallen. Robin meint weiter, daß die Chininprophylaxe nicht befriedigend sei, weil sie nicht die Zahl der Infektionen verringere. Denn auf derselben Plantage stieg im selben Zeitraum der Milzindex von 75 auf 92%, und der Parasitenindex blieb ungefähr auf 60% stehen. (Als Milzindex wird hier die Bewertungsmethode nach Sergent Edm., Sergent Et., Parrot und Catanei (1935) verwandt. Dieser Index ist der Prozentsatz der Kinder unter 15 Jahren mit vergrößerter Milz, die unter dem Rippenrand palpabel ist. Dasselbe gilt für den verwandten Parasitenindex, der nach denselben Autoren der Prozentsatz der Kinder unter 15 Jahren ist, in

deren Blut Parasiten während einer Untersuchung des „Dicken Tropfens" in einem Zeitraum von 5—10 Minuten gefunden werden.)

Nach Duren (1938) besteht in Belgisch Kongo ein weitverbreiteter Glaube an die Nützlichkeit einer täglichen Chininprophylaxe von 0,4—0,5 g.

Mühlens hält in dem Lehrbuch „Krankheiten und Hygiene der warmen Länder" von Ruge, Mühlens und zur Verth (1938) die Gaben von 0,4—0,5 g nur bei starker Infektionsgefahr für erforderlich.

Der „Medical and Sanitary Sevice" (1933) der ehemaligen deutschen Kolonie Deutsch-Ostafrika rät, prophylaktisch abwechselnd täglich 0,3 und 0,6 g Chinin zu nehmen.

1923 litten nach Murat (1926) die Angestellten des algerischen Teiles der Eisenbahngesellschaft P. L. M. zu 23,9% an Malaria. Nach der Einrichtung einer regelmäßigen Verabreichung von Chinin in Tabletten zu 0,4 g, von denen jeden Tag 1 Tablette vom 1. Mai bis zum 31. Oktober genommen wurde und nach Aufklärung der Notwendigkeit von Mückennetzen, fiel die Malariahäufigkeit 1924 auf 15,8% und 1925 auf 7,8%. Die Verbesserung des Erkrankungsindexes betrug im ersten Jahr 33,9% und im zweiten Jahr 67,4%. Es geht aus dem Bericht nicht hervor, wie weit der mechanische Schutz angewandt wurde, streng durchgeführt, kann er schon allein eine solche Verbesserung bewirken.

1935 machten Bonne und Stoker Mitteilungen über einen Versuch in einem Gefangenenlager in Niederländisch-Indien. 75 Personen bekamen 3½ Monate lang täglich 0,4 g Chinin, eine andere Gruppe von 75 Personen diente zur Kontrolle. Die Chiningruppe zeigte 5,3%, die Kontrollgruppe 28% klinischer Erkrankungen während der Versuchszeit. Der Schutz der 0,4-g-Prophylaxe betrug hier 81%.

Einen Versuch mit der gleichen Dosierung bei 175 Kindern wurde ebenfalls in Niederländisch-Indien von Soesilo und Gilbert (1935) ausgeführt. Die Parasitenträger wurden zu Anfang durch eine Kur so weit wie möglich parasitenfrei gemacht. Ein Teil der Kinder erhielt Chinin, und zwar die Kinder über 5 Jahren 0,4 g täglich, die unter 5 Jahren entsprechend weniger. Ein anderer Teil diente als Kontrolle. Die Vorbeugung wurde 15 Wochen lang durchgeführt. Die Parasitenindices der Chinin- und der Kontrollgrppe betrugen in der ersten Woche 2,3 bezw. 0,0%, in der 5. Woche 9,2 bezw. 21,2%, in der 10. Woche 11,3 bezw. 28,8% und in der 15. Woche 23 bezw. 35,1%.

Im Rahmen der vom Völkerbund angeregten Versuche führten Field, Niven und Hodgkin (1937) genau kontrollierte Versuche an einer Plantagenbevölkerung durch. Ein Teil erhielt 0,4 g Chinin täglich (Kinder entsprechend weniger), ein anderer Teil war die Kontrollgruppe. Die Chiningabe dauerte 12 Monate. Die Chiningruppe hatte durchschnittlich monatlich 8,0% Malariafälle, die Kontrollgruppe 29,6%, die Wirkung war eine 73-prozentige. Die Prophylaxe ergab bei den Kindern schlechtere Resultate. Das durchschnittliche monatliche Auftreten von Malariaanfällen nur bei Kindern unter 13 Jahren betrug in der Chiningruppe 12,4%, in der Kontrollgruppe 37,1%, die Wirkung der Prophylaxe war hier 67-prozentig. Von Nebenerscheinungen werden die allgemein bekannten: Ohrensausen, Taubheit usw. gemeldet.

Mezincesco, Cornelson, Lazar und Busila (1937) erprobten dieselbe Dosierung in Rumänien. 99 Personen eines Dorfes erhielten vom 1. Juni bis zum ersten November 1935 täglich 0,4 g Chinin, 71 waren Kontrollpersonen. Zwischen Juni und Oktober war der Parasitenindex in der Chiningruppe 1,8% und in der Kontrollgruppe 15,1%. Es gab praktisch keine Fälle klinischer Malaria in der Chiningruppe. 1936 wurde keine Prophylaxe getrieben. Während dieses Jahres gab es 26 Fälle in der ehemaligen Chiningruppe und nur 13 in der Kontrollgruppe.

Nach Wehrle (1928) bevorzugten die Deutschen an der Westküste Afrikas die tägliche 0,4-g-Prophylaxe.

Ein Merkblatt der Seeberufsgenossenschaft betreffs Vorbeugungsmaßnahmen und Behandlung bei Malariaerkrankungen aus dem Jahr 1932 empfiehlt (neben der Chinoplasmingabe) die tägliche Chiningabe von 0,4 g. Sergent Edm., Balfour, Pittaluga und Sinton kommen 1938 (neben der Atebrinprophylaxe), und die Malariakommission des Völkerbundes schon in ihrem 3. Bericht 1933 und ihrem 4. Bericht 1937 (neben der anderer Methoden) zur selben Empfehlung.

Sinton und Harbhagwan erachten 1935 0,39 g (6 grains) Chinin täglich für Soldaten im allgemeinen für ausreichend, aber bei geschwächten Körpern müßte man größere Dosen geben. Die Verfasser glauben an die Entwicklung einer Immunität durch Chinin. Sie schreiben, daß die Prophylaxe gewöhnlich die Parasiten unter der Fieberhöhe hält, aber daß sie zahlreich genug sind, die Entwicklung einer Toleranz anzuregen. Wenn die Verabreichung des Mittels

ausgesetzt wird, sind die Anfälle gewöhnlich weniger stark als jene bei Erstinfektion.

Tägliche Gaben von 0,33 g konnten nach Strickland und Roy (1933) die Infektion von Freiwilligen, die von infizierten Mücken gestochen wurden, nicht verhüten.

Wehrle berichtet 1928, daß die Engländer an der Westküste Afrikas täglich 0,32 g (5 grains) Chinin nehmen. Diese Dosierung wird 1935 von Ciuca und imselben Jahr auch von Duke befürwortet.

Mühlens hält 1933, 1937 und 1938 in dem Lehrbuch: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder, täglich 0,3 g oder abwechselnd 0,2 und 0,4 g für die beste Chininprophylaxe. Dieser Meinung schließt sich das Reichsgesundheitsamt in einem Merkblatt 1937 an.

Staudt (1932) beobachtete, daß die Prophylaxe: 0,26 g (4 grains) Chinin täglich nach einer verstärkten 14-tägigen Prophylaxe von 0,53 g (8 grains) täglich die besten Ergebnisse bei eingeborenen Kindern zwischen 5 und 15 Jahren hatte. Er meint weiter, die Chininisation fördere wohl das Wohlbefinden und vermindere Krankheitsfälle und Sterblichkeit, aber sie könnte nicht das Malariaproblem lösen.

In Indochina wird allen Truppen in Malariagebieten nach Sorel (1935) täglich 0,26 g Chinin verabreicht.

Nach Wehrle (1928) nehmen die Franzosen in Westafrika nur täglich 0,25 g Chinin. Auch eine Untersuchung des „Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique" über die Vorbeugungsbestimmungen in den verschiedenen Ländern kommt zum Schluß, daß diese Methode die allgemein empfohlene sei.

Die geringste tägliche Chininmenge zur Vorbeugung erwähnt Ronnefeldt 1931: 0,2 g allerdings mit Verstärkungstagen.

Folgende Versuche beweisen, daß ein Urteil über den vergleichenden Wert der intermittierenden und kontinuierlichen Chinin-Prophylaxe sehr schwer zu fällen ist.

Moschkowski (1929) kam auf Grund von theoretischen Erwägungen zu einer neuen Form der diskontinuierlichen Chininprophylaxe. Er ging von der Annahme aus, daß eine einzelne Chiningabe ihre stärkste Wirkung dann entfaltet, wenn sie kurz vor der Sporulation stattfindet. Die Prophylaxe müsse so sein, daß möglichst wenig Merulationen auf chininfreie Tage fallen. Auf Grund von Berechnungen mit anderen Arten der intermittierenden Vorbeugung kam er zu dem Ergebnis, daß dieser Forderung am besten die Methode: 2 Tage Verabreichung, dann 3 Tage Pause nachkommt. Er gab dar-

auf bei Versuchen an den beiden ersten Tagen je 0,4—0,5 g Chinin. (Tägliche Verabfolgung dieser Mengen hätte doch der Forderung am besten entsprochen, wo doch nur auf die Wirkung und nicht auf Nebenerscheinungen oder Kosten Wert gelegt wurde. Umso mehr müssen die folgenden Resultate der Versuche überraschen.) Unter 1500 Soldaten, die vorher nie an Malaria erkrankt waren, und die nach der angegebenen Methode chinisiert wurden, waren 5,2% Malariafälle, während in einer ebenso starken Gruppe, die täglich 0,4 g Chinin bekamen, die Erkrankungszahl 6,4% ausmachte. In einer anderen Abteilung sollen die Zahlen sogar 8% und 34 % gewesen sein.

Tošić (1939) beobachtete, daß in einer Gruppe Soldaten, die zweimal wöchentlich 1,0 g Chinin genommen hatten, 6% Malariafälle auftraten gegen 10% einer Gruppe mit täglicher Einnahme von 0,25 g. Diese letzte Dosis liegt allerdings unter der optimalen in bezug auf Wirkung und Nebenerscheinungen.

Jamot (1929) findet, daß die Ergebnisse nach prophylaktischen Chinindosen von 1,0 g jeden 7. Tag so gut sind, wie die nach täglichen Dosen von 0,25 und 0,5 g. Es ist bemerkenswert, daß die Ergebnisse von 0,25 und 0,5 also auch gleich gewesen sein sollen.

Auf den holländischen Afrikalinien hat man nach Berinsohn (1931) die beste Chininprophylaxe zu ermitteln versucht. 4 Gruppen wurden gebildet, von denen die erste 1,0 g jeden 6. und 7. Tag erhielt (modifizierte Kochsche Methode), die zweite 1,0 g jeden 4. Tag (Ziemannsche Methode), die dritte 2 Tage 0,5 g, 3 Tage Pause, usw. (Moschkowskische Methode), die vierte täglich kleine Chininmengen. Die zweite und dritte Methode hatten keine guten Erfolge, auch die erste konnte die Erkrankungen nicht sicher verhüten. Die tägliche Einnahme von 0,5 g brachte zufriedenstellende Ergebnisse, aber nach 7 Wochen traten teilweise störende Nebenerscheinungen auf.

Nach Nežić (1939) war die Zahl der Malariakranken in einer 27 Mann zählenden Gruppe von Soldaten, die 2mal wöchentlich 1,0 g Chinin genommen hatten, und die Zahl in einer ebenso starken Gruppe, die täglich 0,5 g genommen hatte, ungefähr gleich.

Ottolenghi (1932) beobachtete, daß die Verabreichung von 2mal wöchentlich 1,0 g Chinin hinsichtlich seiner Wirkung der täglichen Verabreichung von 0,4 g gleichkommt.

Das Internationale Hygieneamt kam 1935 anläßlich einer Auskunft an das englische Kolonialministerium über die Verfügungen

über Malariavorbeugung in den verschiedenen Ländern zu der Feststellung, daß im allgemeinen bei der Chininprophylaxe die Empfehlung täglicher kleiner Gaben überwiegt.

Auch nach der Malariakommission des V.-B. (1933) ist die Methode der täglichen kleinen Gaben die wirksamste.

In der Praxes hat die Methode der täglichen Verabreichung den Sieg über die „Stoßprophylaxe" aber weniger durch die etwas bessere Wirkung, sondern mehr durch die geringeren Nebenerscheinungen davongetragen. Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Zittern und Herzbeschwerden werden bei der letzten Form auf die Dauer so stark, daß die Maßnahme im allgemeinen nicht konsequent durchgeführt wird. Nur bei Verabreichung unter strenger Kontrolle, z. B. bei den Truppen in Deutsch-Ostafrika, war diese Art der Chininprophylaxe mit Erfolg durchzuführen. (Peter taufte diese Form „Keulenschlagprophylaxe", wobei noch offenbleibt, ob sich der Keulenschlag mehr auf die Plasmodien oder auf den Menschen bezieht.)

Aber auch aus einem psychologischen Grund soll die individuelle Prophylaxe, wie Prof. Rose betont, eine tägliche sein. Denn eine tägliche Handlung wird schnell zur Gewohnheit, wohingegen die Einnahme eines Mittels an bestimmten Tagen der Woche, besonders in den Tropen, wo einem der Wochentag oft gar nicht zum Bewußtsein kommt, leicht vergessen wird. Bei der letzten Form hat dazu noch ein einziges Vergessen der Einnahme eine viel größere Wirkung. Aus ähnlichen Gründen fordert auch Sergent (1937) die tägliche Prophylaxe.

Nach den Versuchen mit den verschiedenen Methoden möchte ich noch einige Stimmen über den Wert der Chininprophylaxe im allgemeinen zitieren.

Auf Grund eigener und der Kriegserfahrungen anderer Autoren kommt Legendre (1925) zu einem vernichtenden Urteil über den Wert der Chininprophylaxe. Er führt an, daß die Engländer nach ihren Mißerfolgen in den Jahren 1916—17 die Chininprophylaxe gänzlich aufgaben. Allerdings muß man berücksichtigen, daß im Krieg mit sehr ungünstigen hygienischen Bedingungen und mit geschwächter Widerstandskraft des Prophylaktikers zu rechnen ist.

Im Gegensatz zu Legendre ist Bauvallet (1925) der Ansicht, daß die Chininprophylaxe imstande ist, perniziöse Anfälle zu verhindern; er fügt hinzu: „c'est déjà beaucoup!"

Dagegen äußert sich Orenstein (1929) wieder pessimistisch. Er meint, daß die üblichen Formen der Prophylaxe nur zu einem als-

baldigen Uebergang der trotzdem erfolgten Infektion in den chronischen Zustand führen. Die Gegend bleibe für Zuwanderer gefährlich wie vorher. Er weist auf den Fehlschlag der Chininprophylaxe bei stationierten Truppen und vor allem auf die Erfahrung der Deutschen in Dar-es-Salam hin, wo trotz intensiver Chinisierung der Bevölkerung die Malaria von 1903—1913 dauernd zugenommen hat, sowohl an Todesfällen wie an manifesten und latenten Erkrankungen.

Missiroli (1930) ist der Ansicht, daß man die Malariaverseuchung niemals mit Chinin so weit drücken kann, daß nicht ein der Epidemie günstiges Jahr sofort eine schwere Epidemie hervorriefe.

Russel schreibt 1931: „Es muß endgültig festgestellt werden, daß Chinin als prophylaktisches Mittel ein Fehlschlag ist." Aber er gibt den Wert als Notmaßnahme zu und meint: „... daß es augenblicklich die einzige praktische Methode ist, die Leistungsfähigkeit von zeitlichen Expeditionen in Malariagebieten aufrechtzuerhalten."

Colombo (1931) kommt auf Grund von Untersuchungen unter der europäischen Bevölkerung von Elisabethville in Belgisch-Kongo zu dem Ergebnis, daß es unter den Leuten, die regelmäßig Chininprophylaxe trieben, 29% Malariainfektionen gab, unter denen, die unregelmäßig Prophylaxe trieben, 50%, und bei denen, die keine trieben, 73%.

Lutrario (1934) schreibt, daß das Vertrauen, welches Italien in dieses zuverlässige Mittel setzt, sich in den Chiningesetzen offenbart. Vor Inkrafttreten der Gesetze stieg die Zahl der Todesfälle in Italien über 20 000 jährlich, 1888 starben 546 Einwohner auf eine Million. Nach Inkrafttreten der Gesetze entstand ein fortschreitender Rückgang auf 2045 Todesfälle jährlich oder 57 auf eine Million. Die italienische Schule unterschreibt nicht die Ansicht in vielen Ländern, daß die Chininprophylaxe nur die Krankheit latent halte, im Gegenteil lehrt sie, daß das Mittel häufig die Infektion vernichte. Die Chiningabe rege die Abwehrkräfte an, die dann eine Immunität entwickelten. (Diese optimistische Ansicht über den Wert der Chininprophylaxe dürfte mittlerweile korrigert worden sein. Auch wird heute im allgemeinen die Wirkung des Chinins als eine direkte angesehen. Gosio (1930) wies z. B. an Paralytikern nach, daß das Chinin nach Ausscheidung keine größere Widerstandsfähigkeit des Körpers hinterläßt.)

Rice berichtet 1932, daß die meisten Europäer in Liberia sich Malaria trotz der Chininprophylaxe in den ersten 3 oder 4 Monaten zuziehen.

Russell meint 1933, daß die Malaria durch Chinin allein ohne Mückenbekämpfung nicht vermindert werden könnte.

Lega und Casini finden 1933, daß Chinin, zweckmäßig und ausreichend gegeben, das Erscheinen der Gameten der Tropica im Blut verhindert.

Soesilo, Gilbert und Bangindo kommen im selben Jahr zu dem Schluß, daß dem Chinin keine Bedeutung in der Prophylaxe zukommt.

Peroni steht auf dem Standpunkt, daß eine Einengung der Endemie mit Chinin unmöglich ist.

Robin berichtet 1934 über den mißglückten Versuch einer Chininprophylaxe: Im Süden des französischen Indochina waren eine Reihe Pflanzungen in einem hyperendemischem Malariagebiet eröffnet worden. Die Heranziehung zahlreicher nicht immuner Arbeiter führte zu einer förmlichen Katastrophe durch Malaria. Allgemeine Hygiene und Chininprophylaxe konnten selbst im Laufe mehrerer Jahre keine ausreichende Besserung der Lage herbeiführen.

Die Beobachtungen von Lacaux (1934) über den Wert der Chininprophylaxe auf mehreren Plantagen in Indochina, die zusammen 35000 Kulis beschäftigten, sind folgende: 1. Wo keine Chininprophylaxe durchgeführt wird, erreicht das Verhältnis der Kranken 80%. 2. Wo Chinin mit Unterbrechungen gegeben wird, ist die tägliche Erkrankungszahl 30%. 3. Wo es regelmäßig gegeben wird, beträgt diese Zahl 12%. 4. Wo regelmäßige Chiningabe mit Zerstörung der Anophelenbrutplätze kombiniert wird, verschwindet die Malaria.

Der jährliche medizinische und sanitäre Bericht von 1934 des englischen Protektorates Bechuanaland stellt fest, daß trotz der Ungunst mit welcher die Chininprophylaxe von vielen Authoritäten angesehen wird, sie in diesem Land energisch als einzige für die Mehrheit der Bevölkerung benutzbare Prophylaxe verteidigt wird.

Das englische Kolonialministerium hat anläßlich der Redaktion einer Anweisung zur Vermeidung der Malaria das Internationale Hygieneamt um Nachricht gebeten, welche Bestimmungen in den anderen interessierten Ländern bestehen. Der Inhalt des Berichtes ist der, daß alle Nationen noch am Chinin festhalten, und nur in Deutschland Chinoplasmin vorgezogen wird.

Farinaud schreibt im gleichen Jahr, daß Chinin schon lange in Afrika zur Prophylaxe genommen würde. Es verhüte schwere Krankheit und Tod, obwohl es die Malaria nicht verhüte. Für Einzelpersonen sei es nützlich, wenn sie nicht schwere Arbeit verrichten würden.

Mostert (1935) machte einen Prophylaxeversuch auf einer Kupfergrube in Nordrhodesien. Dieser Versuch zeigte, daß prophylaktisches Chinin ein wirtschaftlicher Erfolg ist, es hat den größten Teil der Belegschaft befähigt, ein Maximum an Arbeit zu leisten. Von 230 Malariafällen, die sich unter der europäischen Belegschaft von 1929 bis 1932 ereignet haben, haben nur 8% Chinin regelmäßig genommen und 92% unregelmäßig oder gar nicht.

Franchi und Sautet ziehen 1935 aus ihren Beobachtungen die Folgerungen, daß die Chininprophylaxe 1. die Ansiedlung der Malariaparasiten im Körper nicht verhindert, 2. die Gesundheit und daher Verwendungsmöglichkeit der Mannschaft aber erhält, 3. die Malaria erst nach Aussetzen des Chinins im Augenblick der Wahl zum Ausbruch kommen läßt, und zwar in einer relativ gutartigen Form, 4. unter Umständen also die Chininprophylaxe gerechtfertigt und nötig sein kann, aber wo möglich besser durch andere Vorbeugungsmaßnahmen ersetzt wird.

Canet berichtet 1936, daß sich die Massenverteilung von Chinin in den Monaten der größten Malariahäufigkeit auf einigen Gummiplantagen Indochinas von sehr begrenztem Wert erwiesen hat.

Gunther, ein Arzt einer Goldbaggergesellschaft in Neu-Guinea, hält 1937 Chinin jedem anderen Mittel gegenüber in der Behandlung und Prophylaxe der Malaria für überlegen.

Robin schreibt 1937, daß die prophylaktische selbst streng durchgeführte Chiningabe in hyperendemischen Gebieten oft ungenügend sei, die Leistungsfähigkeit einer Truppe aufrechzuerhalten. Wenn die Truppe jedoch beweglich ist, und das Lager nicht näher als 2000 m von Eingeborenendörfern und in einer gewissen Entfernung von häufig benutzten Wegen und Pfaden aufgeschlagen wird, kann die prophylaktische Gabe von Heilmitteln sogar in hyperendemischen Gebieten die Leistungsfähigkeit der Truppe aufrechterhalten. Die Bedingungen des Autoren stellen eine äußerst wirksame hygienische Maßnahme dar.

Diese Aufzählung von Meinungen über den grundsätzlichen Wert des prophylaktischen Chinins gestattet keine Entscheidung. 9 Berichte, nämlich die von Legendre, Orenstein, Missiroli, Russell,

Rice, Soesilo usw., Peroni, Robin und Canet lehnen die Chininprophylaxe ab. 7 Berichte setzen sich mehr oder weniger für die Chininprophylaxe ein, es sind dies die Ausführungen von Colombo, Lutrario, Lega usw., Lacaux, Mostert, Gunther, und der Bericht des Protektorates Bechuanaland. 4 Stimmen sprechen unter gewissen Umständen dem Chinin einen prophylaktischen Wert zu: Bauvallet, Farinaud, Franchi usw. und Robin. Die Urteile sind auf Grund von Erfahrungen und nicht auf Grund von exakten Versuchen gefällt worden, auch enthalten sie keine Angaben über Art und Dosierung der Prophylaxe und sind deshalb nur von nebensächlicher Bedeutung.

Die Berichte, die die Methode und Dosierung der Prophylaxe mitteilen, beschäftigen sich in der Hauptsache mit der täglichen von Celli eingeführten Verabreichungsmethode. Die von Koch, Nocht und Ziemann eingeführten Formen der intermittierenden Verabreichung haben sich nicht bewährt und besitzen praktisch keine Bedeutung mehr. Der Versuch von Kičić in Jugoslawien zeigt noch einmal die schlechten Ergebnisse der Kochschen und Ziemannschen Prophylaxemethoden. Dasselbe Ergebnis zeitigt der Paralytikerversuch von Gosio. (Die Resultate derartiger Versuche sind allerdings, wie schon erwähnt, mit Vorsicht zu verwerten.) Wehrle möchte noch einmal die intermittierenden Prophylaxeformen empfehlen und weist auf die angeblich guten, aber leider nicht durch Zahlenmaterial belegten, Ergebnisse in den deutschen Kolonien hin. Gleichzeitig muß er aber die unangenehmen Nebenerscheinungen der Kochschen und Nochtschen Form zugeben. Mühlens und Kingsbury zeigen, daß die Nebenwirkungen diese Methode im Allgemeinen undurchführbar machen. Nach Lutrario und Ismail empfehlen die italienischen und türkischen Gesetze noch die Stoßprophylaxe mit Chinin. Auch Schäfer stellt der Ziemannschen Methode ein gutes Zeugnis aus, ohne allerdings genaue Zahlen zu bringen. Ein Versuch von Tošić in Jugoslawien, der 2mal wöchentlich 0,8 g gab, soll die Erkrankungsziffer auf ungefähr die Hälfte gegenüber dem Vorjahr gesenkt haben. (Der Versuch wurde ohne Kontrollgruppe durchgeführt.) Fast die doppelte Dosis, jeden 4. Tag 1,4 g, erwies sich nach Nicolai in Niederländisch Indien von geringem Wert. Die guten Ergebnisse von Ottolenghi mit 2mal wöchentlich 0,6 g bei eingeschränkter Mückenplage sind nicht verwertbar. Pincu will mit einmal wöchentlich 1,0 g gute Ergebnisse erzielt haben, ohne allerdings auch genaue Vergleichszahlen anzugeben. D'Hooghe

schreibt, daß 3mal wöchentlich 1,0 g in Belgisch-Kongo einen beträchtlichen Rückgang der ins Krankenhaus aufgenommenen Fälle zustande brachte.

Die Versuche mit der täglichen Chininprophylaxe sind bedeutend zahlreicher und auch genauer beschrieben als die mit der Stoßprophylaxe. Täglich 1,0 g Chinin, 15 bis 30 Tage (Ciuca usw. 1931), oder nur 10 Tage (Ciuca 1937), oder selbst nur 3 Tage (Gosio) nach der Infektion gegeben, unterdrückt die klinische Malaria. Selbstverständlich kommt eine Vorbeugung mit solchen therapeutischen Dosen wegen der starken Nebenerscheinungen für die Praxis nicht in Betracht. Einmal ist jedoch eine solche Prophylaxe wegen einer besonders großen Infektionsgefahr durchgeführt worden (Mc Nabb usw.): 6% erkrankten während der 4½monatigen Verabreichung und 41% danach. Anscheinend wurde hier keine oder eine nur zu geringe Postprophylaxe durchgeführt. Die Versuche von James und Mansell zeigen ebenfalls die Bedeutung der Postprophylaxe, der Fortsetzung der Prophylaxe nach Verlassen des gefährdeten Gebietes. James gab 0,65 g 10—12 Tage und Mansell nur 7 Tage nach der Infektion. In beiden Fällen ergab sich ein Fehlschlag. Daß man mit dieser Dosis bei richtiger Anwendung ausgezeichnete Erfolge erzielt, zeigt der Bericht von Hill usw. und der von Young. Der letzte gab die Arznei nur 6mal wöchentlich. Die Zahlen von Young führen sehr deutlich das häufigere klinische Zutagetreten bei weißen Truppen mit oder ohne Prophylaxe als bei eingeborenen Truppen. Nach Hill usw. gab es bei dieser Chininmenge 5,5% Unverträglichkeitserscheinungen. 0,6 g täglich soll nach Pecori in der Umgebung Roms zu einem Mißerfolg, nach Castelliani während des abessinischen Feldzuges jedoch zu einem Erfolg geführt haben. In beiden Fällen bestehen keine exakten Vergleichsmöglichkeiten. Täglich 0,5 g konnten in Indochina (Robin) noch nicht die Hälfte der klinischen Manifestationen, verglichen zu vorher verhindern. Leider wird auch hier nichts von einer Kontrollgruppe berichtet. 0,4 g, verbunden mit mechanischem Schutz vor Mücken, brachte in Algerien (Murat) nur mäßige Erfolge. Die Einnahme des Medikamentes war dem Einzelnen überlassen, auch bestand keine Kontrolle. Der Versuch von Soesilo usw. ist trotz exakter Durchführung und Beschreibung nicht zu verwerten. Es werden nur die Parasitenindices verglichen. Bei der arzneilichen Malariavorbeugung, die nicht die Infektion sondern nur das Manifestwerden derselben verhindern will, sollte man deshalb auch nur die klinischen

Erkrankungen als Maßstab benutzen. In Rumänien (Mezincesco usw.) traten bei einer Gruppe, die täglich 0,4 g genommen hatte, praktisch keine Fälle klinischer Malaria auf. Zwei zu Vergleichen geeignete Versuche mit der 0,4 g-Menge sind der von Bonne usw. und der von Field usw. Sie zeigen, daß auch diese Dosis bei regelmäßiger Einnahme gute Erfolge bringt. Kleinere Chinindosen werden öfters empfohlen, Versuche über deren Wirkung fehlen jedoch. Ein Experiment von Moschkowski mit der von ihm erdachten Methode hat ein eigenartiges Ergebnis: 2 Tage 0,4—0,5 g, 3 Tage Pause usw. sollen eine bessere Wirkung haben als täglich 0,4 g. Berinsohn bewies durch einen Versuch in der Praxis die Ueberlegenheit der täglichen 0,5 g-Dosis gegenüber der Moschkowskischen, Kochschen und Ziemannschen Methode, die Chininbeschwerden wurden aber nach einigen Wochen sehr stark. Die besprochene Dosis entspricht ungefähr in der Wirkung 2mal wöchentlich 1,0 g (Nežić), täglich 0,25 g ist dieser Stoßprophylaxe unterlegen (Tošić).

Nur solche Experimente können zu Vergleichen herangezogen werden, die mit Kontrollgruppen durchgeführt wurden, bei denen die klinischen Malariafälle gezählt wurden, bei denen die Versuchspersonen zu Anfang wenigstens annähernd parasitenfrei waren, und die sich über eine nicht zu geringe Anzahl von Personen erstrecken. Leider sind es nur 4 Versuche, die diese Forderungen erfüllen. Wenn man bei ihnen den Wirkungsgrad der Chiningruppe zur Erkrankungszahl der Kontrollgruppe ausdrückt, kommt man zu folgender Tabelle. Trotz der verschiedenen Versuchsbedingungen läßt sich eine Abhängigkeit des Wirkungsgrades von den Chinindosen erkennen:

Autor	Dosierung	Wirkungsgrad
Hill (1937)	täglich 0,65	83%
Young (1933)	6mal wch. 0,65	83%
Field (1937)	täglich 0,4	73%
Bonne (1935)	täglich 0,4	81%

Das Optimum der täglichen Chiningabe, d. h. größte Wirksamkeit bei geringsten Nebenerscheinungen scheint bei 0,4 g zu liegen.

Ueber die Dauer der Postprophylaxe gehen die Meinungen sehr auseinander: Die Untersuchungen über die Vorschriften über die Malariavorbeugung in den verschiedenen Ländern des „Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publiqe“ stellt 1935 fest, daß den

Engländern in Westafrika 6 Monate, den Holländern in Niederländisch Indien 2—4 Wochen empfohlen wird, die Prophylaxe in Europa fortzusetzen. Ciuca (1935) rät zu mehreren Monaten, nach den Erfahrungen von Mühlens (Ruge, Mühlens, zur Verth 1938) genügen 4—6 Wochen, und das Reichsgesundheitsamt (1937) empfiehlt mindestens 4 Wochen. Der Holländer Berinsohn (1931) gab bei einem Versuch die Prophylaxe nur noch 14 Tage.

Prophylaxe mit Plasmochin.

Neben Chinin kommt dem synthetisch dargestellten Farbstoff Methylenblau eine gewisse Wirkung gegen die Malariaparasiten zu. Durch Uebertragung der mit Variationen der Konstitution von Methylenblau bei Vogelmalaria gemachten Erfahrungen auf den auch im Chininmolekül enthaltenen Chinolinring wurde 1925 von Schulemann, Schönhöfer und Wingler Plasmochin synthetisiert. Es wurde von Röhl an Vögeln, von Sioli an infizierten Paralytikern und von Mühlens und seinen Mitarbeitern an Malariafällen erprobt. Die Plasmochin-Base ist chemisch als N-Diäthylamino-isopentyl-3-amino-6-methoxychinolin zu bezeichnen.

Die Wirkung von Plasmochin auf die Schizonten der drei Malariaarten ist verschieden. Bei Tertiana ist es dem Chinin ebenbürtig, bei Quartana überlegen und bei Tropica unterlegen. Trotz der letzten Tatsachen wurde Plasmochin öfters zur Prophylaxe empfohlen und auch mit gutem Erfolg angewandt. (Das Hauptanwendungsgebiet ist aber die Vernichtung der Tropica-Gameten, hier ist seine Wirkung einzigartig.)

James (1931) ging von der Annahme einer abtötenden Wirkung auf die Sporozoiten aus und hielt es für ein wertvolles Prophylaktikum auf Schiffen, für Truppen und Forscher.

Nach Ruge (1932) ist die Plasmochin-Prophylaxe im Gegensatz zur Chininprophylaxe immer völlig unschädlich.

Hoops (1932) warnt vor der prophylaktischen Anwendung des Chinins, hebt dagegen hervor, daß Plasmochin in sehr vielen Fällen als kausales Prophylaktikum wirkt.

Dagegen weisen Kakuth und Giovannola (1933) nach, daß bei der Vogelmalaria auch Plasmochin nicht als kausales Prophylaktikum anzusprechen ist, da es nicht die eingedrungenen Sporozoiten abtöte.

Soesilo, Gilbert und Bangindo (1933) kommen bei einer Literaturbesprechung zu dem Schluß, daß dem Chinin keine Bedeutung in der Prophylaxe zukommt, die intermittierende Darreichung von Plasmochin jedoch effektiv günstige Resultate zeitige.

Manson (1935) führt auf einer Teeplantage in Assam von Juli bis Oktober 1933 eine Massenprophylaxe durch. Die angewandten Dosen waren für Erwachsene und Kinder über 10 Jahre 0,02 g Plasmochin 1mal wöchentlich. Als Ergebnis fiel der Parasitenindex von 15,6 auf 11,4% und der Gametenindex von 1,3 auf 0,6%. (Wenn von solchen Indices schon zu Anfang der Prophylaxe die Rede ist, kann nach dem deutschen Sprachgebrauch diese Maßnahme eigentlich nicht als Prophylaxe bezeichnet werden, denn Prophylaxe ist eine Vorbeugung von Gesunden. Hier ist „Massenprophylaxe" im Sinn von „prophylaktischer" Sanierung, einer therapeutischen Sanierung mit der Verabreichungsweise einer Prophylaxe, gemein. Ein wesentlicher Teil der Wirkung ist in der Verhütung der Infektion der Mükken durch Absinken des Gesamtindexes zu suchen.)

Kingsbury (1930, 1931) berichtet über eine Massenprophylaxe (im französischen Sinn) auf einer verseuchten Gummipflanzung mit 2mal wöchentlich 0,04 g Plasmochin. Die Maßnahme wurde 12 Monate lang durchgeführt. Der Pl.-faciparum-Gametozytenindex fiel von 10,6 auf 0,0%. Was den Parasitenindex anbetrifft, waren die Ergebnisse nicht überzeugend, da 2 Kontrollgüter einen fast gleichen Abfall zeigten. In dem vorangehenden Jahr zählten die Tropica- und Tertianafälle 30,4 bezw. 52,5% der Bevölkerung. In der Versuchszeit betrug die Häufigkeit an Tropicainfektionen 7,0 und an Tertianainfektionen 8,7%. Der Krankheitsindex fiel auf dem Versuchsgut um 51%, verglichen mit dem vorhergehenden Jahr. Auf dem ersten Kontrollgut fiel er in derselben Zeit um 11%, während er auf dem zweiten um 21% stieg.

Schulemann (1935) empfiehlt an 2 Tagen jeder Woche durch die ganze Malariazeit 0,02 g Plasmochin zu nehmen.

Mit dieser Dosis, auch 2mal wöchentlich gegeben, konnten Gaud, Sicault und Messerlin (1936) nach Anbehandlung in einer Siedlung von 170 Personen den Parasitenindex von 18,8 auf 0,7% drücken.

Baeza (1939) erprobte auch die Prophylaxe mit 2mal wöchentlich 0,02 g Plasmochin. Der Eindruck, daß die überwiegende Zahl der Infektionen durch Pl. falciparum verursacht wurde, veranlaßte ihn, Plasmochin zu verwenden. Vier Wochen nach Beginn der Pro-

phylaxe war der Parasitenindex von 18 auf 5%, bei Kindern von 34 auf 8% gesunken. Der Milzindex verringerte sich von 17 auf 4%.

Dunscombe (1936) gab 100 Patienten, von denen 21 Parasiten im Blut zeigten, an drei Tagen der Woche je 0,02 g Plasmochin. Mit Ausnahme von 3 Patienten blieben alle während der Beobachtungszeit von 3 Monaten frei von Parasiten. Eine andere Gruppe von 100 Patienten, die Malariasymptome zeigten bezw. vorher einen Malariaanfall gehabt hatten, erhielten dieselbe Prophylaxe. 10 zeigten am Ende des ersten Monates Pl. falciparum, 4 am Ende des 2. Monates und 3 am Ende des 3. Monates. Vor der Prophylaxe hatten diese Patienten eine einleitende Kur von 5 Tagen Atebrin in therapeutischen Dosen erhalten.

Fischer (1927) berichtet über eine erfolgreiche Plasmochinprophylaxe bei einer 39 Mann starken Besatzung eines Dampfers während einer Fahrt nach Westafrika. 24 Stunden vor Anlaufen des ersten Hafens wurde mit der Prophylaxe begonnen, die mit der 10-tägigen Postprophylaxe 25 Tage dauerte. An drei aufeinanderfolgenden Tagen der Woche wurde je 0,095 g Plasmochin gegeben. Beobachtet wurden dabei 5 Erkrankungen (15%) an Malaria tropica, alle Fälle waren leicht. Es fanden sich keine Halbmonde, nur Ringe, die auf sofort eingeleitete Behandlung am 4. Tag verschwanden. Die gesamte Mannschaft kehrte in ausgezeichnetem Gesundheitszustand in die Heimat zurück. Irgendwie unangenehme Erscheinungen wurden nicht beobachtet, so daß das Mittel gegenüber Chinin erhebliche praktische Vorteile aufweist. Bei zwei fast gleichzeitig ausfahrenden Schiffen mit ähnlicher Route erkrankten bei Chininprophylaxe 25—30% der Leute, zum Teil schwer an Malaria.

Ein eigenartiges Ergebnis hatte ein Versuch von Napier und Das Gupta (1932) in Indien. Sie gaben einer Anzahl Kindern in einem Dorfe Plasmochin prophylaktisch: Bei Kindern über 12 Jahren 3mal wöchentlich 0,01 g und bei Kindern unter 12 Jahren 3mal wöchentlich 0,005 g; im ganzen bei 46 Kindern 3 Monate lang. Unter diesen Prophylaktikern sollen die Tropica-Erkrankunszahlen mehr als 3mal so hoch gewesen sein, wie unter den Nichtprophylaktikern (35% gegenüber 11%). Es wird deshalb die Meinung ausgesprochen, daß diese kleinen Plasmochindosen einen „provocation effect" bei Malaria tropica ausüben.

Seckinger (1935) erzielte mit derselben Methode der Plasmochinprophylaxe in einem schwer infizierten Gebiet in Georgia (USA) gute Erfolge. Er gab von Mai bis Ende Oktober 1933 und 1934 an

drei Tagen der Woche je 0,01 g Plasmochin. Weiter wurden in den gleichen Jahren alle Fälle, die mikroskopisch oder klinisch Malaria zeigten, mit einer 5-tägigen Atebrinkur behandelt. Zu Beginn der Behandlung 1933 waren 24,7% infiziert, am Ende der Malariajahreszeit im Oktober nur 10,9%. Die entsprechenden Zahlen im Kontrollgebiet waren 29,3% im Mai und 60,3% im Oktober. Die Ergebnisse 1934 waren gleich gut.

Ciuca, Balteanu und Balif (1931) haben bei mit Tropica inokulierten Paralytikern beobachtet, daß, wenn man diese Patienten 15—30 Tage (auch wenn man erst am Ende der Inkubationszeit beginnt)mit täglich 0,08 g Plasmochin behandelt, die Krankheit nicht auftritt, und weder Gametozyten noch Parasiten im Blute erscheinen. Das Blut bleibt aber in den ersten Tagen der Behandlung infektiös. (0,08 g Plasmochin liegt aber bereits stark über den gewöhnlichen therapeutischen, geschweige denn prophylaktischen, Dosen. Es ist zu bedenken, daß dieser Versuch, ebenso wie der erwähnte von Fischer, in der Jugendzeit des Plasmochins ausgeführt wurde).

Der 3. Bericht der Malariakommission des V.-B. (1933) stellt die interessante Tatsache fest, daß Plasmochin in hohen Dosen eine kausalprophylaktische Wirkung hat. Zu Anfang wird erwähnt, daß Chinin auch in sehr großen Dosen diese Wirkung abgeht. Wenn täglich 0,08 g Plasmochin gegeben werden, vom Tag vor der experimentellen Infektion bis zum 5. Tag danach — man kann vom 4. Tag auf 0,06 g reduzieren — so wirkt es als wahres Prophylaktikum. (Solche Dosen sind zu hoch um längere Zeit genommen zu werden.) In Dosen von 0,06 g, über denselben Zeitraum oder in Dosen von 0,04 g drei Tage länger gegeben, verhütet es den Anfall innerhalb der gewöhnlichen Inkubationszeit, aber es verhütet nicht immer eine latente Infektion, die nach 7 oder 8 Monaten manifest werden kann. Das gilt für Leute, die nur an einem Tag infiziert worden sind. Als Freiwillige 2- oder 3mal wöchentlich 4 oder 5 Monate lang Mückenstiche ausgesetzt waren, wie es in einem Maladialand der Fall sein mag, entwickelte sich bei 50% eine Malaria, obwohl sie während der ganzen Zeit 0,04 g Plasmochin genommen hatten. Es scheint, daß es nur wirksam ist, wenn es in Dosen von wenigstens 0,06 g täglich ununterbrochen genommen wird.

0,06 g Plasmochin täglich genügte nach James (1931), Tertianainfektionen zu verhüten. Er gab 10 Freiwilligen am Tage vor der Infektion 0,02 g Plasmochin und an den 6 folgenden Tagen 0,06 g.

Keiner von ihnen wurde infiziert. 4 Kontrollfälle dagegen wurden alle innerhalb 14 Tage von Malaria befallen.

Swellengrebel und de Buck (1931) wiederholten den Versuch von James mit dem Unterschied, daß sie nur 0,03 g täglich gaben, denn sie meinten 0,06 g täglich wäre eine gefährlich hohe Dosis. Die verwandte Menge erwies sich aber als unwirksam, fast alle Freiwillige, die auch hier mit Pl. vivax infiziert waren, erkrankten nach 3 oder 4 Tagen mit Fieber, nachdem die Arznei abgesetzt worden war. Swellengrebel und de Buck meinen jedoch, „daß ihre Leute von zahlreichen und sehr stark infizierten Mücken gestochen wurden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Erfolgsaussichten im Gelände viel besser gewesen wären, als in unserem Laboratorium."

Der Gesundheitsbericht des englischen Heeres für 1932 faßt die in der Armee angestellten Prophylaxeversuche mit Plasmochin folgendermaßen zusammen: Die Dosis von 0,02 g ist zu gering, die von 0,03—0,04 g ist zu toxisch für eine allgemeine Anwendung ohne ärztliche Kontrolle. Immerhin ist es unzweifelhaft, daß die Dosis von 0,02 g eine doch recht gute Wirkung hat, und auch vom militärischen Standpunkt aus nicht zu unterschätzen ist.

Wehrle (1928) gab einer kleinen Anzahl von Chininüberempfindlichen in Liberia mit gutem Erfolg täglich 0,02 g Plasmochin oder 2mal wöchentlich 0,06 g.

Mit der Dosis 0,02 g täglich erzielte auch Henderson (1934) in bezug auf die klinische Malaria im Sudan gute Erfolge. Nach 14-tägiger Vorbehandlung mit Chinoplasmin, die das Blut frei von Parasiten machte, erhielten die Erwachsenen täglich 0,02 g Plasmochin, Kinder die Hälfte. Nach anfänglichem starken Abfall des Milz- und Parasitenindexes, stiegen jedoch im Laufe der Behandlung beide wieder und erreichten fast die Höhe der Kontrollgruppe. Hervorzuheben ist die krasse Differenz zwischen Parasitenbefund und klinischen Symptomen. Während ungefähr 50% der Kinder Parasiten in ihrem Blut aufwiesen, wurden nur bei 6% klinische Symptome festgestellt.

Auch nach Ronnefeldt (1929) war der Erfolg der täglichen Prophylaxe mit 0,02 g Plasmochin (evtl. mit einem Verstärkungstag) gut. Das Ergebnis ist ungefähr dasselbe gewesen wie bei den Europäern, die sich an die Nochtsche oder Ziemannsche Prophylaxe mit Chinin hielten. Tielweise wurde auch eine Plasmochin-Stoßprophylaxe mit 2mal wöchentlich bis zu 0,07 g, welche Menge anstandslos vertragen wurde, durchgeführt. Plasmochin war im Ge-

gensatz zu Chinin allgemein beliebt. Der Verfasser hat die interessante Beobachtung gemacht, daß die Leichtigkeit auffällig war, mit welcher ein Fieberanfall beim Wechsel von der Plasmochin- zur Chininprophylaxe oder umgekehrt auftrat.

Nur mäßig gute Ergebnisse mit der täglichen 0,02 g-Dosis zeitigte ein Großversuch an 5 000 Offizieren und Mannschaften in Indien (1934). Es wird betont, daß, wenn die Prophylaxe auch nicht immer die Infektionen verhütete, sie doch der allgemeinen Gesundheit sehr förderlich war.

Ottolenghi (1932) kam durch Untersuchungen an experimentell infizierten Patienten zu dem Ergebnis, daß hinsichtlich der Malaria tertiana die tägliche Verabreichung von 0,02 g Plasmochin eine bessere Wirkung als Chinin hat, da die Infektion häufiger unterbunden wird. Die 2mal wöchentliche Verabreichung von je 0,06 g ergibt nicht die gleich guten Resultate.

Die Ueberlegenheit der 0,02 g-Plasmochingabe selbst über die 0,65 g-Chiningabe zeigte ein Versuch Hanafins (1933). Er gab 18 Soldaten während eines Marsches durch ein Malariagebiet täglich 0,65g Chinin, 22 erhielten täglich 0,02 g Plasmochin. Es gab 23% Malariafälle in der Chiningruppe und nur 9% in der Plasmochingruppe. Darauf wurde derselbe Versuch an 5 000 Soldaten wiederholt. Die Ergebnisse waren ähnlich günstig für Plasmochin. Trotzdem schlägt Hanafin vor, die Plasmochindosis auf 0,03 g evtl. auf 0,04 g zu erhöhen. Die Dosis von 0,02 g ist auch über lange Zeit völlig untoxisch. Es ereigneten sich auffallend viel Tropicafälle und Rückfälle in der Plasmochingruppe. Die Zahl der Rückfälle war in der letzten Gruppe sogar größer als in der ersten. Wegen der geringen Wirkung des Plasmochins auf die Ringformen der Malaria tropica wird deshalb eine Kombination Chinin-Plasmochin vorgeschlagen.

Rice (1932) konnte die kausalprophylaktische Wirkung von täglich 0,03 g Plasmochin bei Negern in Westafrika nachweisen. 43 Versuchspersonen wurden durch eine kombinierte Behandlung mit Plasmochin und Chinin parasitenfrei gemacht und dann soweit sie nicht als Kontrollen dienten ein Monat lang prophylaktisch mit Plasmochin behandelt. Darauf wurden sie durch Mücken mit Malaria tropica infiziert und weiter prophylaktisch behandelt. Sämtliche unbehandelten oder täglich mit 0,325 g Chinin prophylaktisch behandelten Kontrollen erwiesen sich als infiziert, ebenso die täglich mit 0,005 g Plasmochin behandelten, wobei aber die Inkubationszeit

bei letzteren im Durchschnitt verlängert war. Täglich 0,01 g Plasmochin schützten 12,5% der Versuchspersonen, täglich 0,02 g 80% und täglich 0,03 g 100% vor der Infektion. Dabei ergaben sich enge Beziehungen zwischen der Größe der Dosis und der Höhe des Körpergewichtes: 0,34 mg pro kg wurde als diejenige Menge ermittelt, die mit Sicherheit gegen eine Infektion auf natürlichem Wege schützt. Bei Kontrollversuchen mit Uebertragung von infiziertem Blut waren dieselben Plasmochinmengen ungenügend. Die Sporozoiten wurden also abgetötet, nicht aber die Schizonten. (Ein bemerkenswertes Versuchsergebnis!) Weiter wurde nachgewiesen, daß das Intervall zwischen Mückenstich und Plasmochineinnahme nicht zu groß sein darf, und das es daher empfehlenswert ist, die tägliche prophylaktische Dosis in den Spätnachmittagstunden, d. h. kurz vor der mutmaßlichen Infektion, zu nehmen. Nebenerscheinungen wurden auch bei mehrmonatiger Prophylaxe mit 0,03 g täglich nie beobachtet.

Wie die Versuche zeigen, hat man auch bei der Plasmochinprophylaxe die verschiedensten Verabfolgungsmethoden erprobt. Manson gab in Assam 1mal wöchentlich 0,02 g. Es ist nicht verwunderlich, daß die Ergebnisse nicht überzeugend für diese Methode waren, wenn man bedenkt, daß die Bevölkerung einen Parasitenindex von 15,6% hatte, das Medikament also auch therapeutisch wirken sollte, und daß die Dosis recht niedrig gewählt war. 3 Berichte handeln über eine 2mal wöchentliche Verabreichung. Kingsbury konnte durch 2mal 0,4 g den Krankheitsindex um 51% drücken. Auf einem Kontrollgut fiel er in derselben Zeit um 11%, während er auf einem zweiten um 21% stieg. Die beiden letzten Zahlen zeigen, daß es nicht angängig ist, ganze Güter als Kontrolle zu nehmen, sondern daß sich für diesen Zweck nur Personengruppen auf demselben Gut eignen; die Anophelendichte ist eben der maßgebendste Faktor für die Erkrankungshäufigkeit. Gaud usw. und Baeza verabreichten 2mal wöchentlich 0,02 g. Die Erfolge waren in beiden Fällen, gemessen am Abfall der Parasitenindices gut. Ueber klinische Erkrankungen wird nichts ausgesagt.

3mal wöchentlich wurde Plasmochin in Dosen von 0,01 g, 0,02 g und einmal sogar 0,095 g gegeben. Die letzte Dosierung, die uns heute ungeheuer hoch erscheint, wurde erprobt, als noch keine Versuche über Plasmochin vorlagen. Fischer gab diese Menge einer Schiffsbesatzung mit dem Erfolg, daß nur 15% leicht an Tropica erkrankten, gegen 25—30% bei Chininprophylaxe. Es wurden keine

unangenehmen Nebenerscheinungen beobachtet. Dunscombe konnte 3mal wöchentlich 0,02 g die Parasitenindices von zwei Patientengruppen bedeutend herabdrücken. Auch hier ist die prophylaktische von der therapeutischen Wirkung nicht scharf abzugrenzen. Napier usw. und Seckinger gaben in der angegebenen Weise 0,01 g. Im ersten Fall soll Plasmochin eine provokative Wirkung ausgeübt haben, d. h. die Prophylaktiker erkrankten prozentual häufiger als die Nichtprophylaktiker. Im letzten Fall waren die Ergebnisse, gemessen am Abfall der Parasitenindices gut.

Plasmochin hat in hohen Dosen eine kausalprophylaktische Wirkung. Nach Ciuca usw. übt täglich 0,08 g bei Tropica, nach dem 3. Bericht der Malariakommission des V.-B. ebenfalls 0,08 g (ohne Nennung der Malariaart) und nach James bei Tertiana 0,06 g diese Wirkung aus. Solche Dosen sind jedoch für längeren Gebrauch zu toxisch. Täglich 0,03 g versagte bei häufigen Infektionen im Laboratorium (Swellengrebel). Dagegen war die Wirkung von täglich 0,02 g was die klinische Malaria anbelangt gut (Henderson), bedeutend besser als die von täglich 0,65 g Chinin (Hanafin). Rice kam durch Versuche bei mit Tropica infizierten Negern zu dem Satz: Täglich 0,01 g Plasmochin schützen 12,5% der Versuchspersonen, täglich 0,02 g 80% und täglich 0,03 g 100% vor der Infektion. Wenn man diese Ergebnisse mit denen von Swellengrebel usw. vergleicht, so kann man die Tatsache, daß bei gleicher Dosis von 0,03 g der Versuch von Rice trotz Tropicainfektion vollständig gelang, und der von Swellengrebel usw. trotz Tertianainfektion mißlang, nur durch die Verschiedenheit der Versuchspersonen erklären, denn im ersten Fall handelte es sich um Eingeborene mit möglicher Immunität, im letzten Fall um Weiße. Auch hier wurden die Personen bei Swellengrebel usw. besonders oft und von stark infizierten Mücken gestochen.

Die Ergebnisse der Plasmochinprophylaxe in der Praxis sind nicht leicht zu bewerten, da Plasmochin bekanntlich auf die Schizonten der Tropica (im Gegensatz zu Tertiana und Quartana) nur einen geringen Einfluß ausübt, und die Art oder Zusammensetzung der herrschenden Epidemie meistens nicht angegeben wird. Die Versuche von Dunscombe, Fischer und Hanafin bestätigten übrigens diese geringe Wirkung Plasmochins auf die Ringformen der Tropica. Außerdem spielt bei größeren Gruppen immer der Einfluß der Gametenwirkung mit.

Plasmochin kommt für die individuelle Malariaprophylaxe aus Gründen der Toxizität und der unterschiedlichen Wirkung auf die verschiedenen Parasiten heute nicht mehr in Frage, es dürfte jedoch bei einer ärztlich kontrollierten Massenprophylaxe gegen eine durch Tertiana oder Quartana bedingten Malariaepidemie oder -endemie dem Chinin überlegen sein. (Das Hauptanwendungsgebiet des Plasmochins in der Prophylaxe ist, wie später ausgeführt wird, die Gametenprophylaxe.)

Prophylaxe mit Chinin + Plasmochin.

Bei der sich ergänzenden Wirkung, die Plasmochin als Gametenmittel und Mittel zur Verhütung von Rückfällen auf der einen Seite und Chinin als Schizotenmittel auf der anderen Seite zeigen, war der Gedanke einer Kombination für die Therapie gegeben. Die erste Kombinationstablette von 0,01 g Plasmochin mit 0,125 g Chinin erschien unter dem Handelnamen „Plasmochin compositum". Da sich bald bei der praktischen Anwendung herausstellte, daß die Plasmochindosis unnötig hoch war, schuf man im „Chinoplasmin" eine Kobinationstablette von 0,01 g Plasmochin und 0,3 g Chinin. Von der therapeutischen zur prophylaktischen Anwendung dieser Präparate bedurfte es nur eines kleinen Schrittes, da im Grunde die Malariaprophylaxe eine Frühbehandlung ist.

Versuche von Wallace (1933) ergaben eine gleich gute Wirkung von täglich 0,02 g Plsamochin und von 2mal wöchentlich 2 Tabletten Plasmochin compositum.

Baker und Gill (1932) haben durch systematische Verabreichung von wöchentlich 1 Tablette Plasmochin compositum an ganze Dörfer in Alabama (USA) eine erhebliche Herabsetzung der Häufigkeit von Malariaerkrankungen erzielt. In dem 1930 behandelten Bezirk, der von Ende Juni bis Mitte Oktober behandelt worden war, wurde die Morbidität von 73,5% auf 18,3% gesenkt, während sie im Kontrollbezirk von 73,2% auf 31,3% sank (75-prozentige Besserung gegenüber einer 57-prozentigen). In einem anderen Dorf wurde die Morbidität im Hauptversuch von 61,9 auf 6,2% reduziert, wobei sich im Kontrolldorf allerdings gleichzeitig die Morbidität spontan von 35 auf 7% senkte. (90% Besserung gegenüber 80%). 1931 konnte in einem anderen von 1100 Personen bewohnten Bezirk die Morbidität von 20,2 auf 3,5% gesenkt werden, während im Kontrollbezirk die

Anfallshäufigkeit von 12,4 auf 8,3% fiel (83% Besserung gegen 29%). In diesem Fall wurde 2mal wöchentlich 1 Tablette Plasmochin compositum gegeben (Wochendosis: 0,25 g Chinin und 0,02 g Plasmochin). Es wird betont, daß die Anophelen, die während des Versuches an Zahl zurückgingen, dies in den Kontrollgebieten stärker taten als im Versuchsgebiet, demgemäß also nicht für die starke Verminderung der Morbidität in Frage kommen. Diese recht guten Ergebnisse trotz geringer Dosierung zeigen die potenzierende Wirkung einer Kombination von Schizotenmittel mit Gametenmittel, bei der Massenprophylaxe (im Sinne von prophylaktischer Sanierung). Es hat natürlich nur einen Sinn, die prophylaktische Wirkung eines Mittels zu berechnen, wenn mit anfänglich gesunden oder zum mindesten parasitenfrei gemachten Prophylaktikern gearbeitet worden ist. Im anderen Fall würden alle Rückfälle als Neuinfektionen gerechnet. Die Versuche von Baker und Gill eignen sich leider wegen des starken Abfalles der Anophelendichte wenig zu Vergleichen mit Versuchen ähnlicher Art.

Mühlens empfiehlt 1933, zur Prophylaxe, täglich 2 Tabletten Plasmochin comp. zu nehmen.

Wehrle (1928) gab einigen Chininüberempfindlichen in Liberia mit gutem Erfolg täglich 2 Dragées Plasmochin compositum oder 5 Dragées an 2 Tagen in der Woche (1 Dragée = 0,125 g Chinin + 0,01 g Plasmochin).

Ottolenghi (1932) meint, daß seine Versuche bei experimenteller Malaria eine Unterlegenheit von 1 Tablette Plasmochin comp. täglich oder 3 Tabletten 2mal wöchentlich gegenüber Chinin hinsichtlich der Malaria tropica ergeben hätten (die Chinindosis wird nicht genannt).

Täglich 1 Tablette Plasmochin comp. hat nach Ronnefeld (1931), der mit seiner Frau diese Dosis 1½ Jahr mit gutem Erfolg inLiberia genommen hatte, keine unangenehmen Nebenwirkungen. Vier Patienten hatten mit demselben Ergebnis die doppelte Dosis ein Jahr und länger genommen.

Versuche von Wallace (1933) ergaben eine gleich gute Wirkung von täglich 0,02 g Plasmochin purum und 2mal wöchentlich 2 Tabletten Plasmochin compositum.

Chinoplasmin compositum (mit der Zusammensetzung: 1 Teil Plasmochin, 12,5 Teile Chinin) wurde auch in der prophylaktischen Anwendung wegen seines hohen Plasmochingehaltes durch Chinoplasmin (1:30) verdrängt.

Paladina-Blandini und Marino-Assereto (1934) haben in einem schwer mit Malaria infizierten, aber gut isolierten Ort an der Küste Kalabriens fast die gesamte Bevölkerung (978 Personen), abgesehen von den Kindern im ersten Lebensjahr, während der ganzen Malariasaison 1933 mit Chinoplasmin behandelt. Die Erwachsenen über 19 Jahren erhielten einmal wöchentlich 2 Tabletten Chinoplasmin. Es gab nur einen Fall von Malaria tropica bei einem Säugling. Chinoplasmin wurde fast in allen Fällen einwandfrei vertragen, abgesehen von den Chininbeschwerden.

2mal wöchentlich 2 Tabletten Chinoplasmin gab Clemesha (1933) Arbeitern auf mehreren Plantagen in Indien. Gleichzeitig wurde eine Behandlung der Parasitenträger durchgeführt. Wo Malaria trotz dieser Maßnahmen vorkam, war der Anfall außergewöhnlich mild und dauerte nur 2—4 Tage. Tertiana- und Tropicaschizonten waren selten, die entsprechenden Gametozyten fehlten vollkommen. Quartanaschizonten und -gameten waren häufiger und schienen für das Mittel resistenter zu sein. Auf einer Pflanzung mit 105 Kulis wurde die Arznei von dem Verwalter selbst ausgeteilt, mit dem Erfolg, daß die Pflanzung während einer mittelmäßig starken Epidemie vollständig frei von Malaria gehalten werden konnte. Diese Plantage grenzte an einen Fluß mit Mückenlarven.

Auf einer anderen Plantage, die auch dicht an einem Larven enthaltenen Fluß lag, erstreckte sich 1931 die Prophylaxe über das ganze Jahr. 1930 gab es hier 80 Malariafälle, 1931 29 und 1932 nur 10. Auch hier war Quartana am resistentesten.

Mit derselben Methode der Chinoplasmindarreichung erzielte Mosna (1934) in Sardinien gute Erfolge. Vom 18. Mai bis zum 21. Oktober 1934 erhielten 725 Personen der 771 Einwohner des Dorfes Posada 2mal wöchentlich 2 Tabletten Chinoplamin (Kinder entsprechend weniger). Die einzigen Unverträglichkeitszeichen waren 2 Fälle mit Leibschmerzen und 6 mit Schwindelanfällen. Im Verhältnis zu dem Kontrolldorf Torpè, dessen Einwohner nur mit Chinin behandelt wurden, ereigneten sich in der gleichen Beobachtungsperiode in Posada 9,5% Fälle, in Torpè dagegen 27,6%. Besonders wurden die Infektionen mit Pl. vivax stark beeinflußt und fast unterdrückt. Die Zahl der Gametenträger ging relativ noch stärker zurück. Es wurde während der ganzen Behandlungsdauer nur je ein Gametenträger mit Pl. vivax und einer mit Pl. falciparum beobachtet, in Torpè dagegen 44 mit Pl. vivax und 30 mit Pl. falciparum. Die bis zum Nabel reichenden Milzvergrößerungen wurden von 26,3%

im Jahre 1930 auf 0,5% im März 1934 vermindert. Der Parasitenindex sank von 48% vor der Behandlung auf 20% im März 1934.

Nach dem jährlichen Bericht des Institutes für medizinische Forschung der Malayenstaaten für das Jahr 1932 verringerten 7 Tabletten Chinoplasmin wöchentlich den Parasitenindex der Arbeiter auf einer Gummipflanzung von 11,4 auf 4,7%. 9 Monate lang wurden an 3 Tagen der Woche 2 Tabletten und an einem 4. Tag 1 Tablette gegeben.

Vor der Besprechung der Versuche mit täglichen Chinoplamingaben möchte ich zwei Versuche über die kausalprophylaktische Wirkung des Chinoplasmins erwähnen. Die Versuche scheinen sich auf den ersten Blick zu widersprechen.

Strickland und Roy (1933) wollten durch eine Reihe von Versuchen feststellen, ob durch Chinin, Plasmochin und Chinoplasmin die frisch eingedrungenen Sporozoiten vernichtet werden können. Das Ergebnis war, daß die Einnahme der Medikamente kurz vor oder kurz nach einem infektiösen Mückenstich die Malaria nicht verhindert, selbst nicht bei Anwendung hoher Dosen, z. B. 10 Tabletten Chinoplasmin im Laufe von 31 Stunden oder 3,6 g Chinin in 46 Stunden.

Ciuca, Balteanu und Ballif (1931) haben bei der tropischen, den Paralytikern inokulierten Malaria beobachtet, daß, wenn man diese Patienten 15—30 Tage (auch wenn man erst am Ende der Inkubationszeit beginnt) mit 3 Tabletten Chinoplasmin täglich behandelt, die Krankheit nicht auftritt, und weder Gametozyten noch Parasiten im Blut erscheinen. Das Blut bleibt aber in den ersten Tagen noch infizierend.

Die letzte Bemerkung zeigt, daß es sich beim Versuch von Ciuca nur um eine, wenn auch vollständige, klinische Prophylaxe handelt. Die Plasmochinkomponente der Chinoplasminmenge bei Strickland würde nach den Feststellungen der Malariakommission des V.-B., täglich gegeben, eine kausalprophylaktische Wirkung ausüben. Eine einmalige Dosis, noch dazu wenn sie teilweise vor der Infektion gegeben wurde, genügt nicht, wie der Versuch zeigt.

2 Tabletten Chinoplasmin pro die verabreichte Schäfer mit sehr gutem Erfolg, allerdings bei nur 24stündiger Infektionsmöglichkeit. Die Beobachtungen betreffen die Arbeiter einer Grube, die auf der Fahrt in den Urlaub und auf der Rückreise in der Nähe eines malariaverseuchten Dorfes übernachten mußten. Die Malariaerkran-

kungsziffer der 1253 angekommenen Arbeiter — über 4 volle Jahre verfolgt und damit Saisonschwankungen oder Epidemiejahre nach Möglichkeit ausgeschaltet — fiel von 30% vor der Prophylaxe auf 0,8% mit Prophylaxe.

Russel meint 1932, daß 1 Tablette Chinoplasmin täglich in der Regel das Autreten von klinischen Malariasymptomen verhindert.

Nach Berinsohn (1931) wurde bei den holländischen Afrikalinien die Chinoplasminprophylaxe eingeführt. Die Einnahme von einer Tablette täglich brachte den Erfolg, daß keine Malariaerkrankungen aber auch keine Cyanose oder Methämoglobinurie beobachtet wurde.

Bonne und Stocker (1935) verglichen die Wirkung von täglich 0,4 g Chinin, und die von täglich 1 Tablette Chinoplasmin mit einer Kontrollgruppe in einem Gefangenenlager in Niederländisch Indien. Jede Gruppe umfaßte 75 Gefangene, die eine dreimonatige Prophylaxe erhielten. In der Kontrollgruppe gab es 23% Malariafälle, in der Chiningruppe 5,3% (81-prozentige Wirkung) und in der Chinoplasmingruppe 2,7% (90,9-prozentige Wirkung).

Mühlens (1933, 1938) die Seeberufsgenossenschaft (1932) und das Reichsgesundheitsamt (1937) raten zur täglichen Chinoplasminprophylaxe mit 1 Tablette.

Einen noch geringeren Plasmochingehalt als Chinoplasmin hat die holländische DVG-Tablette (0,24 g Chininsulphat + 0,002 g Plasmochin). Soesilo und Gilbert (1935) erprobten diese Kombination in Niederländisch Indien an Kindern. Eine Anbehandlung mit DVG-Tabletten senkte den Parasitenindex von 65,7 auf 4,5%. Täglich 0,4 g Chinin für Kinder über 5 Jahren (die jüngeren entsprechend weniger) konnte den Parasitenindex in den nächsten 15 Monaten durchschnittlich auf 9,5% halten, 2 DVG-Tabletten nur auf 14,7%. Die Kontrollgruppe hatte einen Durchschnitt von 24,2%. (Der größere Parasitenindex in der DVG-Gruppe als in der Chiningruppe trotz größerer Chininmenge, scheint die Behauptung zu stützen, daß kleine Plasmochindosen die Parasiten stimulieren.)

Es ist auffallend, daß die Versuche mit Chinin-Plasmochin-Kombinationen zum Unterschied von der reinen Chinin- und besonders reinen Plasmochinprophylaxe kaum einen Versager haben. Die aus theoretischen Erwägungen entstandene Verbindungen haben sich in der praktischen prophylaktischen Anwendung vollkommen bewährt. Selbst eine einmal wöchentliche Verabreichung von 2 Tabletten Chiplasmin (0,6 g Chinin + 0,02 g Plasmochin) (Paladina-Blandini usw.),

ja selbst einmal wöchentlich 1 Tablette Plasmochin compositum (0,125 g Chinin + 0,01 g Plasmochin) (Baker usw.) bewirkten einen Abfall der Malariamorbidität. Im letzten Fall gab es zwar auch in den Kontrollbezirken eine spontane Besserung, die aber nicht so ausgeprägt war. Clemesha und Mosna sahen bei 2mal wöchentlich 2 Tabletten Chinoplasmin eine gute Wirkung. Die Art der Zahlenangaben lassen auch hier einen Vergleich mit der Wirkung anderer Dosierungen nicht zu.

Es wurde auch untersucht ob Chinoplasmin in hohen Dosen die Sporozoiten abtöte, also eine kausale prophylaktische Wirkung besitze (Strickland usw., Ciuca usw.). Da dem Chinin auch in hohen Dosen eine solche Wirkung vollkommne abgeht (Kikuth 1933 und 1935, 3. Bericht der Malariakommission des V.-B.), ist nur die Plasmochinkomponente zu berücksichtigen. Eine einmalige hohe Dosis (10 Tabletten Chinoplasmin (3,0 g Chinin + 0,1 g Plasmochin) in 31 Stunden) kann die Infektion nicht verhindern (Strickland usw.). Täglich 3 Tabletten Chinoplasmin haben eine ausgezeichnete klinische Prophylaxe, aber keine kausale Prophylaxe zur Folge.

Die Dosierung 2mal täglich 2 Tabletten Chinoplasmin (0,6 g Chinin + 0,02 g), wie Schäfer sie gab, dürfte wohl nur für starke Infektionsgefahr in Frage kommen. Der einzige Versuch über Chinoplasminprophylaxe, der den bei der Besprechung der Chininprophylaxe aufgestellten Forderungen nachkommt, ist der von Bonne usw. Die Wirkung von täglich 1 Tablette Chinoplasmin (0,3 g Chinin + 0,01 g Plasmochin) berechnet sich auf 91%.

Eine dritte Chinin-Plasmochin-Kombination ist die holländische DVG-Tablette (0,24 g Chinin + 0,002 g Plasmochin). Die Wirkung von täglich 2 solcher Tabletten auf den Parasitenindex war geringer wie die von täglich 0,4 g Chinin. Diese überraschende Tatsache ist nur durch eine provozierende Wirkung sehr kleiner Plasmochinmengen zu erklären.

Wenn die Vergleichsmöglichkeiten der Prophylaxe mit Chinin und der mit Chinoplasmin (das auch für die Prophylaxe die beste Chinin-Plasmochin-Kombination zu sein scheint), auch nur gering sind, so herrscht doch der Eindruck, daß täglich 1 Tablette Chinoplasmin (0,3 g Chinin + 0,01 g Plasmochin) der bei der Chininvorbeugung empfohlenen 0,4 g-Menge in der Wirkung ebenbürtig ist. Wegen geringeren Chiningehaltes und damit verminderter Chininbeschwerden wird aber die Anwendung angenehmer sein.

Prophylaxe mit Atebrin.

Mietzsch und Mauß erkannten 1933, daß dem Plasmochin ähnlich gebaute Verbindungen der Akridinreihe ebenfalls gegen Malariaplasmodien wirksam sind. In der Absicht diesen Verbindungen gleichzeitig eine chininähnliche Konstitution zu geben, entwickelten sie das Atebrin. Die Atebrin-Base ist chemisch als 2-Methoxy-6-chlor-9-a-diäthylamino-d-pentylamino-acridin zu bezeichnen.

Seine chininähnliche, vom Plasmochin abweichende Wirkung auf die ungeschlechtlichen Formen der Malariaparasiten wurde von Kikuth im Modellversuch der Vogelmalaria erkannt. Nach den ersten klinischen Versuchen von Sioli bei der Impfmalaria der Paralytiker und von Peter bei der natürlichen Malaria, die die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche bestätigten, ist das Atebrin auf breiter Basis angewandt worden.

Während die Chininstoßprophylaxe von Deutschen erdacht worden ist, geht die Atrebinstoßprophylaxe auf Franzosen zurück. Robert Koch, der Begründer der systematischen Chininprophylaxe, wollte durch einen Chininstoß während jeder Inkubation die eingedrungenen Plasmodien abtöten. Um dies herbeizuführen, mußte das Intervall zwischen den Chininstößen etwas kürzer sein als die Inkubationszeit. Die Urheber der Atebrinstoßprophylaxe mögen wohl vom selben Grundgedanken ausgegangen sein. Das Intervall zwischen ihren Atebringaben brauchte sich aber nicht so streng wie im ersten Fall nach der Inkubationszeit zu richten, da schon früh bekannt war, daß Atebrin zwar schnell resorbiert, aber langsam ausgeschieden wird.

(Die schnelle Resorption vom Magendarmkanal beweist das akut verlaufende Vergiftungsbild nach hohen Dosen, auf welche Tatsache Hecht schon 1933 hinwies. Die Bestimmung der Zeit der Atebrinausscheidung hängt sehr von der Art des Nachweises ab. So soll nach Jarvis (1932) eine 7 Tage lang verabreichte Atebrinmenge von täglich 0,3 g mindestens 26 Tagen zur Ausscheidung benötigen. Durch verfeinerten Nachweis kam Massa (1933) auf eine Zeit von mindestens 2 Monaten. Roncoroni (1935) konnte bei 4 Fällen nach einer 5-tägigen Kur von 0,2 g täglich nach 42 Tagen geringe Spuren von Atebrin im Urin nachweisen.

Kehar (1935) fand, daß die größte Menge am ersten oder zweiten Tag ausgeschieden wird. Vom 3. Tag an nimmt die Ausscheidungsmenge schnell ab, jedoch konnte Kehar Atebrin in meßbaren Mengen noch 16-28 Tage lang und qualitativ 55-69 Tage lang finden. Nach

Tropp (1933) soll übrigens 7%, nach Roncoroni (1935) 38% und nach Kehar 49-69% des aufgenommenen Atebrins ausgeschieden werden.)

Eine andere Erwägung, die zur langfristigen Atebrinprophylaxe führte, war eine praktische. Die französischen Forscher, insbesondere Decourt, führten großangelegte Versuche über Massenprophylaxe durch, zu die die Bevölkerung bei häufiger Verabreichung und damit Verlust von Arbeitszeit nicht gewonnen worden wäre.

Drittens führte der Begriff der „dysgonischen Wirkung" zur langfristigen Atebrinprophylaxe. Decourt (1938), der diesen Begriff einführte, versteht darunter eine Schädigung der Schizonten, die eine Verhinderung ihrer ungeschlechtlichen Fortpflanzung und Gametenbildung bewirkt. Vom klinischen Gesichtspunkt zeige sich diese Wirkung durch das Fehlen der Krankheitssymptome trotz der Anwesenheit von manchmal sogar zahlreichen Schizonten im Blut. Decourt meint, die dysgonische Wirkung dauere 2-3 Wochen, und die optimale Dosis nach dieser Zeit sei 0,25 g Atebrin. Kleine tägliche Dosen seien in dieser Hinsicht weniger wirksam. Die Dauer der dysgonischen Wirkung werde nicht durch Steigerung der Optimaldosis verlängert. Es gäbe keine Beziehung zwischen der Kurve der dysgonischen Wirkung und der Konzentration des Mittels im Blut oder Gewebe.

Aus diesen Gründen hat man im allgemeinen bei der Atebrinstoßprophylaxe Intervalle bis zu einer Woche gewählt. Doch sind auch einige Versuche beschrieben worden, das Intervall auf 10 und selbst 14 Tagen auszudehnen.

So berichtet Decourt, Marini und Henry 1936 über einen Prophylaxeversuch mit 2mal monatlich 0,3 g Atebrin an 805 Personen in Tunis. Die Ergebnisse im Vergleich zu denen einer wöchentlichen Verabreichung derselben Dosis waren nicht überzeugend für die 14-tägige Gabe. (Atebrin wurde hier wie bei den Versuchen aller französischer Malariaologen als französisches Präparat „Quinacrine" gegeben.)

Oganov, Yefimov und Milovzorova gaben 1937 jeden 10. Tag 0,4 g Akrichin, ein russisches Präparat, das mit Atebrin identisch sein soll. Es gab keinen Malariafall bei denen, die es regelmäßig genommen hatten, wogegen unter denen, die es unregelmäßig genommen hatten, 2,6% und in der Kontrollgruppe 6,4% Erstinfektionen auftraten. Ueber die Größe der Gruppen wird nichts ausgesagt.

Kingsbury (1938) verabreichte auf einer Plantage 0,3 g Atebrin 1mal innerhalb von 14 Tagen und späterhin von 10 Tagen. Diese

Dosierungen erwiesen sich unter den dortigen Verhältnissen als ungenügend.

Decourt, Villain, Marini und Dupoux (1936) konnten mit einer Massenprophylaxe, wo 0,4 g Atebrin (Quinacrine) 1mal wöchentlich gegeben wurde, nach einer Anbehandlung mit Atebrin (Quinacrine) den Milzindex bei Kindern von 32% im Juli auf 41% zu Ende Oktober senken, während er im Kontrolldorf im Oktober 70% betrug. Der Schizontenindex fiel bei den Kindern von 28,8 auf 4,1%, im Kontrolldorf stieg er auf 45%. Bei den Erwachsenen fiel der Milzindex von 37 auf 32%, im Kontrolldorf betrug er 30%; der Schizontenindex sank hier von 23,1 auf 0,5%, im Kontrolldorf stieg er auf 32,3%. Ein Unterschied in der Wirkungsweise bei 1mal wöchentlicher Verabreichung von 0,4 g und einer 2mal wöchentlichen von je 0,2 g konnte nicht festgestellt werden.

Im Rahmen der vom Völkerbund angeregten Vergleichsversuche über die prophylaktische Wirkung von Atebrin und Chinin führten Field, Niven und Hodkin (1937) genau kontrollierte Prüfungen an einer Plantagenbevölkerung durch. Die Erwachsenen der Atebringruppe erhielten wöchentlich 0,4 g Atebrin, die auf 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche verteilt wurden, Kinder entsprechend weniger. In der Chiningruppe erhielten die Erwachsenen 0,4 g Chininchlorhydrat täglich. Die folgende Tabelle zeigt das monatliche Auftreten von Malariaanfällen in Prozent:

	Atebringruppe	Chiningruppe	Kontrollgruppe
September 1935	11	31	43
Oktober 1935	2	11	42
November 1935	2	7	28
Dezember 1935	1	8	34
Januar 1936	3	9	42
Februar 1936	0	4	29
März 1936	1	1,5	35
April 1936	0	2	23
Mai 1936	1	4	22
Juni 1936	1	0	20
Juli 1936	3	3	26
August 1936	3	16	11
September (nach Beendigung d. Prophylaxe)	43	49	27

Bemerkenswert ist, daß der Krankheitsindex der Atebringruppe von 11 des ersten Monats der Prophylaxe auf durchschnittlich 1,5%

der restlichen 11 Monate fiel, um im ersten Monat nach der Prophylaxe auf 43% zu steigen. In der Chiningruppe ist der analoge Vorgang festzustellen. Der Index des ersten Monats beträgt hier 31, der durchschnittliche der folgenden 11 Monate 6 und der Index des ersten Monats nach der Prophylaxe 49%. Der Wirkungsgrad der Prophylaxe, d. h. der Prozentsatz der nicht klinisch gewordenen Infektionen, beträgt bei Atebrin 92% und bei Chinin 73% (in beiden Fällen wurde der erste Monat berücksichtigt).

Die Ergebnisse bei den Kindern waren nur bei der Chininprophylaxe schlechter. Folgende Tabelle zeigt das monatliche Auftreten von Malariaanfällen bei Kindern unter 13 Jahren in Prozent:

	Atebringruppe	Chiningruppe	Kontrollgruppe
September 1935	16	44	44,5
Oktober 1935	5	21	52
November 1935	5	12	28
Dezember 1935	0	14	43
Januar 1936	10	21	51
Februar 1936	0	5	40
März 1936	2	0	60
April 1936	0	4	39
Mai 1936	0	6	29
Juni 1936	0	0	22,5
Juli 1936	2	5	27
August 1936	2	17	9
September 1936 (nach Beendigung d. Prophylaxe)	57	57	23

Aehnlich wie bei den Erwachsenen war der Krankheitsindex in der Atebringruppe der Kinder im ersten Monat der Prophylaxe noch 16%, sank in den folgenden 11 Monaten auf einen Durchschnitt von 2,4%, um im Monat nach der Prophylaxe auf 57%, weit über die entsprechende Zahl der Kontrollgruppe, zu schnellen. Bei Chinin setzte die Prophylaxewirkung langsamer ein. Im ersten Monat war der Krankheitsindex 44%, in den 4 nächsten durchschnittlich 17% und erst in den 7 folgenden im Mittel 5,3%. Die subklinisch gehaltenen Infektionen kommen ebenfalls durch einen Index von 57% im Monat nach der Prophylaxe zum Ausdruck. Der Wirkungsgrad der Prophylaxe beträgt bei Atebrin 91% und bei Chinin 67%.

Die Schizontenindices wurden von Chinin schlechter gedrückt als von Atebrin, besonders auffallend bei Kindern.

Von Nebenerscheinungen werden in der Chiningruppe die allgemein bekannten: Ohrensausen, Taubheit usw. gemeldet, bei der Atebringruppe eine leichte Gelbfärbung der Konjunktiva, die den behandelten selbst nicht auffiel, außerdem 2 leichte Geistesstörungen, die aber nicht mit Gewißheit auf das Medikament zurückzuführen sind, und 2 Ekzemfälle.

1939 werden 3 Versuche aus Jugoslawien, die sich mit der Dosierung: 2mal wöchentlich an aufeinanderfolgenden Tagen je 0,2 g Atebrin beschäftigen, gemeldet.

Kičić gab 74 Soldaten jeden Freitag und Sonnabend 0,2 g Atebrin, 72 Soldaten jeden Freitag und Sonnabend 1,0 g Chinin, 111 Soldaten am Mittwoch und Sonnabend je 1,0 g Chinin und einer Testgruppe von 96 Soldaten Tinctura amara. Beobachtet wurde von Juli bis Oktober. In der Atebringruppe erkrankten 5,4%, in der ersten Chiningruppe 12,5%, in der zweiten 12,7% und in der Kontrollgrppe 13,5%. Die Erkrankungszahl der Kontrollgruppe ist im Vergleich zu den drei anderen Gruppen auffallend gering. Die Ergebnisse der Prophylaxegruppen stimmen, für sich allein betrachtet, mit den Ergebnissen von Field gut überein.

Bei einem Versuch von Nežič war die Atebrinwirkung nur wenig besser als die Chininwirkung. Er gab 27 Soldaten 2mal wöchentlich 1,0 g Chinin, 27 anderen täglich 0,5 g Chinin und 39 Soldaten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche je 0,2 g Atebrin. „Die Zahl der Malariakranken war in den ersten beiden Gruppen beinahe gleich und bezifferte sich auf rund 15%." Bei den Atebrinprophylaktikern betrug sie nur 11,8%.

Kostić und Antić führten in einer Strafanstalt bei 240 Sträflingen und Wächtern die Atebrinprophylaxe mit 0,2 g jeden Samstag und Sonntag durch. Eine Gruppe von 86 Personen blieb unbehandelt als Kontrolle. Die prophylaktische Behandlung wurde vom 1. Mai bis 15. Oktober durchgeführt. In der Kontrollgruppe erkrankten im Juni 22%, im Juli 37%, im August 47%, im September 43% und im Oktober 41% an Malaria. In der Prophylaxegruppe gab es während der ganzen Versuchsdauer nur 14 oder 5,8% Fälle, die noch dazu durchweg leicht waren. Es wurden keine Nebenerscheinungen des Atebrins festgestellt.

Wallace (1936) behandelte eine leichter und eine schwerer infizierte Gruppe mit einer Atebrin-Plasmochin-Kur. Die erste Gruppe erhielt darauf 1mal wöchentlich 0,3 g, die andere 1mal wöchentlich 0,4 g Atebrin. Die Vorbeugung dauerte 6 Wochen. Die Para-

sitenindices, die durch die Kur stark abgesunken waren, stiegen in der Prophylaxezeit wieder etwas an, und zwar folgendermaßen:

	Vor der Kur	Nach der Kur	Nach der Prophylaxe
Die Erwachsenen der 0,3 g-Gruppe	15,7%	0,6%	1,4%
Die Erwachsenen der 0,4 g-Gruppe	15,7%	0,0%	1,5%
Die Kinder der 0,3 g-Gruppe	17,7%	0,0%	2,6%
Die Kinder der 0,4 g-Gruppe	30,0%	0,0%	9,5%

Der Versuch zeigt wieder, daß Kinder schwerer zu schützen sind, als Erwachsene. Einen Vergleich der beiden Dosen läßt der verschiedene Infektionsgrad der Gruppe natürlich nicht zu. Nebenerscheinungen wurden nur in Form von Leibschmerzen bei 3% beobachtet.

Nach Farinaud und Moreau (1937) konnten durch eine 1mal wöchentliche, 0,3 g große, Atebringabe nach einer Atebrin-Plasmochin-Anbehandlung die Malariamorbidität in einem Militärlager Indochinas bedeutend herabgesetzt und Todesfälle vollständig ausgeschaltet werden. Es traten keinerlei Nebenerscheinungen auf.

Kingsbury (1938) gab 81 Personen einer Pflanzung 12 Monate lang 1mal wöchentlich 0,3 g Atebrin, einer ebenso starken Gruppe 1mal wöchentlich 1,0 g Chinin, und wieder 31 Personen dienten zur Kontrolle. In der Atebringruppe gab es während dieser Zeit 10 Malariafälle, in der Chiningruppe 86 und in der Kontrollgruppe 222. Diese Atebrinprophylaxe hatte also eine Wirksamkeit von 95,5% gegenüber dieser Chininprophylaxe mit 61,3%.

Dieselbe Dosierung, nämlich 1mal wöchentlich 0,3 g führte nach Junge (1939) in Liberia zu einem Mißerfolg. Nach Ablauf eines Jahres erkrankten 80% der Versuchspersonen an Quartana oder Tropica, teilweise schwer.

Wie die folgenden Versuche zeigen, kann die 1mal wöchentlich gegebene 0,2 g-Dosis noch eine gewisse Wirkung ausüben.

Labuschagne (1933) gab einer mit Atebrin vorbehandelten Gruppe 1mal wöchentlich 0,2 g, einer anderen vorbehandelten Gruppe 1mal wöchentlich 0,4 g Atebrin. Das Experiment wurde 10 Wochen durchgeführt. Die Gruppe mit wöchentlich 0,4 g Atebrin blieb para-

sitenfrei, die früheren Parasitenträger wurden blutnegativ; bei 0,2 g Atebrin wurden in 10% Parasiten gefunden, während die Patienten, die vorher Parasiten hatten, ebenfalls negativ wurden. Bei einer unbehandelten Gruppe waren 35% Rückfälle. Die Behandlung wie die Prophylaxe wurden gut vertragen.

Bispham (1935) erzielte mit derselben Methode gute Erfolge. Er behandelte sämtliche Parasitenträger in Arbeitslagern in einem Malariagebiet der USA durch eine 5-tägige Atebrinkur und gab, wenn ein Lager mehr als 5 klinische Malariafälle in einer Woche aufwies, sämtlichen Lagerinsassen prophylaktisch 0,2 g Atebrin pro Woche. Der Erfolg dieser prophylaktischen Maßnahme wird als hervorragend bezeichnet, wenn es auch mit diesen kleinen Dosen nicht gelang, die Krankheit völlig zum Erlöschen zu bringen. Es wird daher 0,3—0,4 g Atebrin 1mal wöchentlich für die Prophylaxe empfohlen.

Auch Rao und Cheluvarayan (1936) wählten in Indien die 1mal wöchentlich gegebene 0,2 g-Dosis nach einer Atebrin-Plasmochinkur. Der Milzindex fiel von April 1934, vor den Kuren, von 41,5% bis November 1935, nach der Prophylaxe, auf 10,7%. Der Parasitenindex sank im selben Zeitraum von 17,6% auf 0,6%. In einem Kontrolldorf waren die Milzindices zu den entsprechenden Zeiten 50,0 und 40,0% und die Parasitenindices 30,0 und 18,0%.

Der 4. Bericht der Malariakommission des V.-B. empfiehlt 1937 (neben der täglichen 0,4 g-Chininprophylaxe) die einmal wöchentliche Atebrinprophylaxe mit 0,2—0,4 g.

Die Prophylaxeversuche mit Atebringaben 2mal wöchentlich sind meist mit Dosen von 0,2 g ausgeführt.

Der erste, der diese Methode verwandte, war Sliwensky (1933). Er gab 10 Personen auf einem Jagdschloß in Bulgarien nach einer Atebrin-Plasmochinkur 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin, mit dem Erfolg, daß Fieberanfälle nicht gesehen wurden und sämtliche Personen parasitennegativ waren, obwohl im nahegelegenen Dorf zwei Monate lang eine verhältnismäßig schwere Malariaepidemie herrschte. Gelbfärbung der Haut oder andere Nebenerscheinungen wurden nicht gesehen.

1935 wurde diese Methode von Peter zur individuellen Prophylaxe und von Farinaud zur sanierenden Massenprophylaxe, im letzten Fall nach einer Atebrin-Plasmochinkur, empfohlen.

Decourt, Villain, Marini und Dupoux (1936) beobachteten bei einem Großversuch in Tunis, daß ein Unterschied in der Wirkungsweise bei 1mal wöchentlicher Atebrinverabreichung von 0,4 g und

einer 2mal wöchentlichen Verabreichung von je 0,2 g nicht festgestellt werden konnte. Bei den Erwachsenen sank der Schizontenindex von 23,1 auf 0,5%, der Milzindex von 37 auf 23%. Bei den Kindern war der Abfall des Milzindexes größer. Sämtliche Personen erhielten einleitend eine Atebrinkur. Die Ergebnisse der Gruppen, die 1mal wöchentlich 0,03 g oder 2mal wöchentlich 0,02 g Plasmochin (französische Bezeichnung: Praequine) oder Rhodoquine (siehe: Prophylaxe mit anderen Arzneimitteln!) oder täglich 0,4 g Chinin genommen hatten waren nicht so gut.

Casini berichtet 1939 über Versuche mit Atebrin- und Chininprophylaxe in Posada, einem hyperendemischen Malariaort auf Sardinien. Einem Teil der Bevölkerung wurde in der epidemischen Zeit, Mitte Mai bis Ende Oktober, 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin und einem anderen Teil 2mal wöchentlich 0,8 g Chinin gegeben. Die Verabreichungen geschahen an 2 nicht aufeinanderfolgenden Tagen. In der interepidemischen Zeit wurden dieselben Dosen nur 1mal wöchentlich gegeben. In der Atebringruppe wurden unter 277 Personen im ganzen 16 fieberhafte Manifestationen (5,8%) gesehen und 63 positive Blutpräparate festgestellt. Dabei ist zu bemerken, daß die Fälle von Malaria tertiana nur in der interepidemischen Zeit zur Beobachtung kamen. In der Chiningruppe wurden unter 312 Personen 47 klinische Anfälle (15,1%) und 76 blutpositive Fälle festgestellt.

Im nächsten Jahr wurde die Prophylaxe weiter durchgeführt, die Chininprophylaxe aber durch eine dritte wöchentliche Gabe verstärkt, so daß die Patienten nun 2,4 g je Woche erhielten. Eine dritte Gruppe galt als Kontrolle. Die Prophylaxe wurde nur während der epidemischen Zeit durchgeführt. Auch hier zeigte die zweimal wöchentliche Atebrinprophylaxe ihre Ueberlegenheit. Nur 2,8% der Prophylaktiker erkrankten mit Fieber und bei 13% konnten Parasiten nachgewiesen werden, im ganzen also 15,8% der unter Atebrinprophylaxe stehenden Patienten. Im Gegensatz dazu war bei der dreimal wöchentlichen Chininprophylaxe ein Prozentsatz von 49,9% malariainfiziert, wobei wiederum die schlechte Beeinflussung der Malaria tropica, sowohl was das Auftreten von klinischen Erscheinungen als auch die parasitenpositiven Fälle anbelangt festgestellt wurde. Bei der Kontrollgruppe zeigten 66,1% der Patienten Malariaerscheinungen. Interessant ist, daß in dieser Gruppe im Gegensatz zu den Prophylaxegruppen die Zahl der fieberhaften Manifestationen die Anzahl der parasitären Manifestationen überwogen. (Lei-

der werden die Zahlen der rein klinischen erkrankten in den beiden letzten Gruppen nicht angegeben.)

Ruge und Ziemann hatten schon 1936 und Sergent 1933 zur Atebrinprophylaxe: 2mal wöchentlich 0,2 g geraten.

Daß diese Dosierung auch in hochendemischem Gebiet voll wirksam ist, zeigt ein Bericht von Hoops (1938). Nach einer Atebrinbehandlung wurde zuerst 2mal wöchentlich und später 1mal wöchentlich 0,2 g Atebrin gegeben. Malariafälle traten fast nur nach Absetzen der Prophylaxe auf.

Die Ueberlegenheit dieser Atebrinprophylaxe über zwei Arten der Chininprophylaxe ergibt ein Versuch von Tošić (1939) in Jugoslawien. Er versah 3 Gruppen vom 10. 6. bis zum 20. 8. mit Prophylaxe. Die erste erhielt 2mal wöchentlich 1,0 g Chinin, Ergebnis: 6% Malariafälle, die zweite Gruppe täglich 0,25 g Chinin, Ergebnis: 10% Fälle, die dritte Gruppe 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin, Ergebnis 4% Fälle.

2mal wöchentlich 0,15 g Atebrin brachten nach Gill und Smith (1938) in den USA noch gute Erfolge. Alle Versuchspersonen wurden einer einleitenden Atebrinkur unterworfen. Vorher war der Parasitenindex in der Prophylaxegruppe 22,9% und in der Kontrollgruppe 13,0% gewesen. Die erste Gruppe mit 706 Mann hatte innerhalb von 6 Monaten 1,7% Malariafälle, die 780 Personen starke Kontrollgruppe 12,3%. Die Prophylaxe übte einen Schutz von 86,3% aus.

Eine Prophylaxe bei immunen Eingeborenen hat wenig Erfolg, wie ein Versuch von Garnham (1935) zeigt. Durch eine Atebringabe von 0,1 g, jeden 3. Tag verabreicht, wurde die Zahl der im Blutausstrich gefundenen Parasiten vermindert, Parasiten- und Milzindices blieben unverändert. Die Zahl der Krankheitsfälle war auch ohne Prophylaxe gering.

Mühlens rät im Lehrbuch „Krankheiten und Hygiene der warmen Länder" (1938), bei mittlerer Ansteckungsgefahr jeden Mittwoch und Sonnabend oder an zwei aufeinanderfolgenden Wochentagen je 0,1 g zu nehmen.

Bonne und Stocker (1935) gaben 90 Sträflingen 2mal 0,1 g Atebrin pro Woche mit dem Erfolg, daß während der 4-monatigen Prophylaxe und während des folgenden Monats 4 Sträflinge erkrankten. In einer gleich starken Kontrollgruppe erkrankten 17 Personen. Die Prophylaxe hatte einen Schutz von 76% ausgeübt.

Mühlens (1938) ist in dem schon öfters zitierten, von Ruge, Mühlens und zur Verth herausgegebenen Lehrbuch der Ansicht, daß

bei großer Malariagefahr eine Atebrinprophylaxe mit 3mal wöchentlich 0,2 g am Platze sei.

Hill und Goodwin (1937) unterzogen eine Gruppe von 337 Personen, die in einem malariaverseuchten Gebiet der USA wohnten, einem Atebrin-Chinin-Prophylaxeversuch, nachdem eine Anbehandlung mit Atebrin oder Chinin durchgeführt worden war. Die Atebringruppe erhielt 3mal wöchentlich 0,097 g (1½ grains), die Chiningruppe täglich 0,65 g (10 grains). Neuinfektionen, d. h. bei zu Beginn nicht parasitenpositiven Personen gab es in der Atebringruppe 1,3%, in der Chiningruppe 5,5% und in der Kontrollgruppe 31,6%. Im nächsten Jahr (Hill und Goodwin 1938) wurde kein Chinin mehr gegeben. Die klinischen Fälle betrugen in der Atebringruppe 0,3% und in der Kontrollgruppe 5,3%.

Soesilo (1934) wählte zu einem Prophylaxeversuch in Niederländisch Indien eine Gruppe von Kindern bis zu 6 Jahren, in der Ueberlegung, daß bei ihnen die Immunitätsverhältnisse denen von Erwachsenen, die frisch in ein mit Malaria infiziertes Gebiet kommen, entsprechen. Die 42 Kinder von 3—6 Jahren hatten einen Parasitenindex von 54,8%. Die Kinder von 3—4 Jahren erhielten 3mal wöchentlich 0,05 g und die von 4—6 Jahren 3mal 0,1 g Atebrin. Am Ende der zweiten Woche der Prophylaxe war der Index 7,1%, am Ende der dritten 0,0%. In der Kontrollgruppe blieb der Index auf gleicher Höhe (64%). Die Ergebnisse bei den Kindern unter 3 Jahren waren nicht so gut wie bei den über 3 Jahren.

Trotz der Verabreichung von 0,15 g Atebrin jeden 2. Tag erzielten Mezincesco, Cornelson, Lazar und Busila (1935) im Vergleich zur täglichen Chiningabe von 0,4 g keine guten Erfolge. Der Parasitenindex ging im Atebrinsektor 1933 auf 2,5%, 1934 auf 0,0% zurück, war im Mai des folgenden Jahres, nach der Prophylaxe, aber wieder auf 23,1% gestiegen. Im Chininsektor waren die entsprechenden Zahlen 0,0%, 0,8% und 18,5%. In der Atebringruppe wurde fast bei allen Personen Gelbfärbung beobachtet.

Dunscombe (1936) verabreichte 25 Freiwilligen 3 Monate lang jeden 2. Tag 0,1 g Atebrin. Patienten, die vorher akute Malariasymptome hatten, wurden einleitend mit Atebrin behandelt. Am Ende des ersten Monats hatten 2 Patienten Parasiten im Blut, am Ende des dritten wieder ein Patient. Nebenerscheinungen wurden nicht festgestellt.

Nach Kröber (1936) bot eine 4mal wöchentliche Verabreichung von 0,1 g Atebrin bei Eingeborenen und Europäern in Deutsch Ostafrika einen vollkommenen Schutz gegen Erkrankung an Malaria.

Dieselbe Verabreichung wählten Robin und Troung-van-Huan 1935 bei einer Gruppe von Kulis in Indichina. Eine andere Gruppe erhielt 5mal wöchentlich 0,5 g Chinin. Alle 2 Monate wurde dazu noch in beiden Gruppen eine 5-tägige Kur mit täglich 0,02 g Plasmochin (Praequine) durchgeführt. Die Ergebnisse waren in beiden Gruppen was die Zahl der Erkrankungen anbelangt gleich gut, jedoch in Beziehung auf Plasmodien, Gameten- und Milzindex in der Atebringruppe besser. Atebrin war beliebter wegen des Fehlens von Ohrensausen. Nur eine Frau zeigte Gelbfärbung.

Bispham (1938) wendete in Arbeitslagern in USA die Atebrinprophylaxe 4mal wöchentlich 0,075 g an, nachdem die Chininprophylaxe in früheren Jahren versagt hatte. Das Medikament wurde gegeben, wenn in einem Lager mindestens 2 Malariafälle in einer Woche auftraten. Die Zahl der Erkrankungen sank durch diese Maßnahme von 3026 im Jahr 1935 auf 1143 im Jahr 1936 bei Gleichbleiben unter der umgebenden Bevölkerung.

Ciuca (1937) konnte an 16 Paralytikern zeigen, daß Atebrin (ebenso wie Plasmochin) in hohen Dosen als kausales Prophylaktikum wirkt. Die Infektion erfolgte bei einem Teil der Patienten durch Mückenübertragung, bei dem anderen Teil durch intravenöse Injektion von Malariablut. Am Tage vor der Infektion und an den 10 folgenden Tagen erhielten die Patienten 0,3 g Atebrin.

Tägliche Dosen von 0,1—0,2 g wirken schon nicht mehr kausalprophylaktisch, wie Soesilo und Gilbert (1933, 1934) in Niederländisch Indien nachwiesen. 6 von 21 mit diesen Dosen behandelten und von infizierten Mücken gestochenen Freiwillige hatten nach 15—24 Tagen Temperaturanstieg. 10 von 11 Kontrollpersonen erkrankten nach 10—14 Tagen.

Die Malariakommission des V.-B. hatte schon 1933 in ihrem 3. Bericht die kausalprophylaktische Wirkung der täglichen 0,3 g-Dosis festgestellt.

Die ersten Versuche mit der täglichen Atebrinprophylaxe machte Junge (1933) in Liberia. Von 3 Versuchspersonen, die täglich 0,1 g erhalten hatten, bekam eine einen Quartanaanfall im Anschluß an einen schweren Sonnenstich. Allerdings hatte der Patient 8 Tage vor dem Sonnenstich die Prophylaxe nicht durchgeführt.

Bonne und Stocker (1935) gaben 75 Gefangenen in Niederlän-

disch Indien 3½ Monate lang täglich 0,1 g Atebrin. Die Wirkung der Prophylaxe war 100-prozentig: Keiner der Versuchspersonen erkrankte. Die ebenso starke Kontrollgruppe hatte 21 klinische Erkrankungen. (Täglich 1 Chinoplasmin-Tablette hatte eine Wirkung von 91% und täglich 0,4 g Chinin eine von 81%.) Atebrin führte zu starker Gelbfärbung und dadurch zu einem gewissen Widerstand bei den Patienten.

Mühlens (1937) möchte diese Dosierung nur bei großer Infektionsgefahr anwenden.

Fischer berichtet 1936 über einen Fall täglicher Atebrinprophylaxe mit kleineren Dosen als 0,1 g. Ein Patient wurde parasitenfrei gemacht, und nahm abwechselnd 0,05 und 0,1 g Atebrin täglich, später nur noch 0,05 g täglich. Der Patient erkrankte zum Unterschied von seiner Umgebung, die Chininprophylaxe trieb, niemals an Malaria. Die Gelbfärbung war wenig auffallend.

Junge (1939) gab in Liberia 20 europäischen Versuchspersonen zuerst 2 Jahre täglich 0,1 g, für die weiteren 3 Jahre täglich 0,05 g Atebrin mit dem Erfolg, daß keine Erkrankung auftrat. Ein Patient bekam 5 Monate nach Aussetzen der Prophylaxe in Deutschland einen Quartanaanfall. Die Gelbfärbung war im ersten Fall sehr stark, im zweiten „erheblich schwächer, aber noch deutlicher erkennbar."

Schon 1936 hatte Ziemann die tägliche Atebrinprophylaxe mit 0,05 g empfohlen.

Mezincesco, Cornelson, Lazar und Busila (1937) verglichen in Rumänien diese Atebrinvorbeugung mit der täglichen 0,4 g-Chininvorbeugung. Die Prophylaxe dauerte vom 1. Juni bis zum 1. November 1935. Der Parasitenindex in der Atebringruppe betrug in dieser Zeit 1,9%, in der Chiningruppe 1,3% und in der Kontrollgruppe 15,1%. Es gab praktisch keine Fälle klinischer Malaria in den behandelten Gruppen. Im nächsten Jahr, als die Prophylaxe nicht mehr durchgeführt wurde, gab es 33% Malariafälle in der Atebrin-, 26% in der Chinin- und 18% in der Kontrollgruppe.

Denselben Vergleich stellten Parrot, Catanei, Ambialet und Clastrier (1937) in Algerien an. Atebrin zeigte sich hier, was die Parasiten- und Gametenindices anbelangt, dem Chinin unterlegen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß in diesem Jahr keine Neuansteckungen vorkamen. Ein Hochwasser hatte die Mückenlarven weggeschwemmt. Es wurde keine Gelbfärbung konstatiert.

Im Auftrag der Malariakommission des V.-B. führten Mosna und Canalis (1937) vom 13. Mai bis Ende Oktober 1936 in Posada, einem

hyperendemischen Malariaort von 781 Einwohnern, auf der Insel Sardinien einen Versuch über die beiden wichtigsten Arten der Atebrinprophylaxe durch. Zu Anfang des Versuches betrug der Milzindex 78,7%, der Parasitenindex 21%. Die Bevölkerung wurde in 3 Gruppen geteilt. Die erste Gruppe bestand aus 235 Personen und erhielt täglich 0,05 g Atebrin, Kinder entsprechend weniger. Die zweite Gruppe von 244 Personen bekam 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin (Erwachsenendosis). 229 Personen dienten zur Kontrolle. Die Malariafälle betrugen in der ersten Gruppe 23,4%, in der zweiten 13,9% und in der Kontrollgruppe 70,3%. Die erste Form der Atebrinprophylaxe hat einen Schutz von 67%, die zweite einen solchen von 80% ausgeübt. Das schlechte Ergebnis erklärt sich sofort, wenn man bedenkt, daß man eine Bevölkerung mit einem Parasitenindex von 21% vor sich hat, die nicht durch Kuren parasitenfrei gemacht wurde. Nur unter Berücksichtigung dieser Verseuchung der Versuchspersonen sind die Zahlen über Wirkungsgrad der Prophylaxemethoden mit den Zahlen bei Versuchen an Gesunden (nur im letzten Fall sollte man eigentlich von Prophylaxe sprechen!) in Parallele zu setzen. Die Ueberlegenheit der täglichen Atebrineinnahme über die 2mal wöchentliche bei Gesunden ist nach diesem Versuch wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen. Eine bessere Wirkung der Stoßprophylaxe auf den Parasitenindex könnte zum Beispiel viele Rückfälle in dieser Gruppe ausgeschaltet haben.

Während der ganzen Prophylaxezeit waren in der Gruppe I 1,7% der Personen Gametenträger, in der Gruppe II 0,8% und in der Kontrollgruppe 4,8%. Der Einfluß der Atebrinprophylaxe von November bis April, in der interepidemischen Zeit, ist noch an den Erkrankungszahlen spürbar. In Gruppe I gab es in dieser Zeit 14% Fälle, in Gruppe II 6% und in der Kontrollgruppe 18,7%.

Sehr gute Ergebnisse erzielte Winchester in Georgia in den USA mit der täglichen Atebrinprophylaxe in drei Versuchen während der Jahre 1935—1937.

Im ersten Jahr (1936) erstreckte sich der Versuch über 269 Personen, die in 2 Gruppen geteilt wurden. Die Prophylaxegruppe zeigte im Januar einen Parasitenindex von 7,8%, die Kontrollgruppe einen von 10,4%. Vor Beginn der Prophylaxe erhielten alle Personen beider Gruppen eine volle Atebrinkur. Vom 15. 5. bis zum 1. 11. wurde allen Personen der Prophylaxegruppe täglich 0,05 g Atebrin gegeben, die Kontrollgruppe führte ihre gewohnte Behandlung mit Fiebermitteln usw. wie in früheren Jahren durch. Die in beiden

Gruppen monatlich durchgeführte Blutkontrolle ergab für die Prophylaxegruppe keinen Malariafall, während in der Kontrollgruppe 44,9% auftraten. Bei der Beurteilung der Ergebnisse solcher Versuche mit Anbehandlung ist zu bedenken, daß eine einleitende Atebrinkur, die Versuchspersonen zwar weitgehendst parasitenfrei macht, dafür aber bei der langsamen Ausscheidung den Blut- und Gewebsgehalt an Atebrin während den ersten Wochen der Prophylaxe erhöht. Man könnte den Einwand erheben, daß die Anbehandlung bei der Kontrollgruppe sich im gleichen Sinn auswirkt. Trotzdem sollte man, um genau zu sein, die Ergebnisse des ersten Monats bei solchen Versuchen nicht berücksichtigen. Bei den Versuchen von Winchester bleiben die Ergebnisse auch unter Nichtberücksichtigung des ersten Monates gleich gut, da in den Prophylaxegruppen auch in den späteren Monaten keine Malariafälle auftraten.

Im gleichen Distrikt wie im Vorjahr, aber auf verbreiterter Basis, wurden Versuche mit derselben Atebrindosis durchgeführt (1937). Insgesamt umfaßte der Versuch 382 prophylaktisch behandelte Personen und 202 Personen als Kontrolle. Eine Untersuchung vor Beginn der Prophylaxe ergab in den zu behandelnden Distrikten 2,1% Parasitenindex und im Kontrollgebiet 5,4% Parasitenindex. Anfang Mai erhielten sowohl im zu behandelnden als auch im Kontrollgebiet alle Personen, die in den letzten 6 Monaten irgendeinen Fieberanfall gehabt hatten oder zur Zeit der Untersuchung blutpositiv waren, eine 5-tägige Atebrinkur. Darauf wurde die Prophylaxe mit 0,05 g Atebrin begonnen und bis zum Oktober durchgeführt. Im November wurde eine neue Blutuntersuchung durchgeführt, die ergab, daß sämtliche Personen, die die Prophylaxe regelmäßig durchgeführt hatten, parasitenfrei waren. Bei ihnen war auch während der ganzen Zeit kein Malariaanfall aufgetreten. In der Kontrollgruppe traten während der Malariasaison 49 Malariaanfälle auf (24,3%), und der Parasitenindex war im November 19,8%. Zwischen dieser Prophylaxeperiode und der des letzten Jahres war unter den prophylaktisch behandelten Personen ebenfalls kein Malariaanfall aufgetreten. Es wurden keine Unverträglichkeiterscheinungen festgestellt.

Aehnlich wie im vorhergehenden Jahr erhielten auch 1937 (Winchester 1938) alle Parasitenträger und alle Personen, die in den letzten 6 Monaten einen Fieberanfall gehabt hatten, eine 5-tägige Atebrinkur. Danach wurde wieder dieselbe Prophylaxemethode angewandt mit dem Erfolg, daß wieder keine Erkrankung vorkam. In der Kontrollgruppe von 166 Personen gab es 16,9% Malariaanfälle.

Nebenwirkungen oder toxische Erscheinungen des Atebrins wurden während der drei Jahre niemals festgestellt, obwohl viele Personen bis zu 25 g Atebrin genommen hatten.

Aehnlich wie bei der Chininprophylaxe hat sich auch bei der Atebrinprophylaxe die Verabfolgungsweise von therapeutischen Dosen in Intervallen, die länger als eine Woche sind, im Allgemeinen nicht bewährt. Jeden 14. Tag 0,3 g Atebrin (Decourt usw. 1936, Kingsbury 1938) und auch jeden 10. Tag 0,3 g (Kingsbury 1933) führten zu Mißerfolgen, wogegen 0,4 g Akrichin, die russische Atebrinnachahmung, sämtliche Infektionen, allerdings bei geringer Infektionsmöglichkeit, unterdrückte (Oganov usw. (1937)).

Decourt usw. (1936) verringerte das Intervall auf 1 Woche und gab 0,4 g Atebrin. Er konnte Milz- und Schizontenindices erheblich drücken. Ein Unterschied in der Wirkungsweise bei 1mal wöchentlicher Verabreichung von 0,4 g und einer 2mal wöchentlichen von je 0,2 g konnte nicht festgestellt werden. Es seien die beiden Methoden, wenn im letzteren Fall die Verabreichungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen geschah, gemeinsam besprochen.

Beim sehr genau beschriebenen Versuch von Field usw. (1937) konnte die Gabe von 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin, an aufeinanderfolgenden Tagen gegeben, mehr als 3mal mehr Infektionen unterdrücken als täglich 0,4 g Chinin. Kinder waren durch Chinin noch schlechter zu schützen. Im Monat nach Absetzen der Prophylaxe schnellte der Krankheitsindex, als Ausdruck des Manifestwerdens vorher latent gehaltener Infektionen, auf einen höheren Stand als in der Kontrollgrppe. Nach Kičić (1939) verhinderte die gennante Atebrinvorbeugung mehr als doppelt so viel Erkrankungen als die Kochsche oder Ziemannsche Methode mit Chinin. Die Erkrankungszahl der Kontrollgruppe ist im Vergleich zu den Prophylaxegruppen auffallend gering. Bei einem anderen Versuch in Jugoslawien (Nežić 1939) erwies diese Atebrinvorbeugung sich nicht als sehr viel besser als die Chininprophylaxe 2mal wöchentlich 1,0 g oder täglich 0,5 g. Die einzelnen Gruppen zählten hier nur je 27 Versuchspersonen. Nach Kostić (1939) hingegen ist diese Atebrinprophylaxe, verglichen mit einer Kontrollgruppe, als ausgezeichnet zu erklären. Wallace (1936) erzielte mit 1mal wöchentlich 0,3 und 0,4 g Atebrin nach einer Atebrin-Plasmochin-Kur eine wesentliche Verbesserung der Parasitenindices. Die Zahl der klinischen Erkrankungen wird nicht angegeben. In 3% wurden Leibschmerzen beobachtet.

In Indochina (Farinaud 1937) und auf Malakka (Kingsbury 1938) ist die 1mal wöchentliche 0,3 g-Gabe ausreichend, in Liberia (Junge 1939) schon nicht mehr. Selbst 0,2 g nach einer Anbehandlung zeitigte in Südafrika (Labuschagne 1933), in USA (Bispham 1936) und Indien (Rao usw. 1936) noch gute Ergebnisse.

Die Verabfolgung 2mal wöchentlich 0,2 g an auseinanderliegenden Tagen wurde zuerst von Sliwensky (1933) und zwar mit gutem Erfolg angewandt. Decourt usw. (1936) bewies die Ueberlegenheit dieser Methode über die Verabreichungen von 1mal wöchentlich 0,03 g oder 2mal wöchentlich 0,02 g Plasmochin oder Rhodoquine oder täglich 0,4 g Chinin, Casini (1939) die Ueberlegenheit über 2- und 3mal wöchentlich 0,8 g Chinin und Tosić (1939) die über 2mal wöchentlich 1,0 g und täglich 0,25 g Chinin.

Der Schutz von 2mal wöchentlich 0,15 g nach Anbehandlung und bei nicht allzu großer Infektionsgefahr ist noch ein recht ausgedehnter (Gill usw. 1938). Garnham (1935) schließt aus dem Fehlschlag der Dosierung: Jeden 3. Tag 0,1 g, daß eine Prophylaxe bei immunen Eingeborenen wenig Erfolg habe, was im Widerspruch zu vielen anderen Versuchsergebnissen, z. B. deren von Young (1933), steht. Der Schluß, daß die Dosierung bei der betreffenden Infektionsmöglichkeit zu niedrig gewählt war, scheint eher am Platze zu sein. Bonne usw. (1935) erzielte mit fast derselben Verabreichungsweise, nämlich 2mal wöchentlich 0,1 g gute Resultate.

Die Ergebnisse von 3mal wöchentlich 0,1 g waren nach Anbehandlung in den Vereinigten Staaten (Hill usw. 1937) und ohne Anbehandlung bei Kindern in Niederländisch Indien (Soesilo 1934) ausgezeichnet. Mezincesco usw. (1935) stellte eine Unterlegenheit von 0,15 g Atebrin, das jeden 2. Tag genommen worden war, gegenüber der täglichen Chinineinnahme von 0,4 g fest, ein Ergebnis das allen ähnlichen Vergleichen widerspricht. Jeden 2. Tag 0,1 g Atebrin (Dunscombe 1936), 4mal wöchentlich 0,1 g (Robin usw. 1935) und 4mal 0,075 g (Bispham 1938) sind wirksame Prophylaxemethoden.

Täglich 0,3 g Atebrin pirkt kausalprophylaktisch (Ciuca 1937). 0,2 g liegt bereits unter der Grenze dieser Wirkung (Soesilo usw. 1933). Eine Prophylaxe mit täglich 0,3 g ist auf die Dauer wegen Nebenerscheinungen, in der Hauptsache Erregungszustände, nicht durchzuführen.

Wie bei der hohen Gesamtwochendosis nicht anders zu erwarten ist, sind die Erfolge von täglich 0,1 g gut, ja 100-prozentig (Junge 1939, Bonne usw. 1935). Aber schon die Hälfte der Dosis kann diese

Wirkung ausüben (Junge 1939). Diese tägliche Einnahme von 0,05 g Atebrin war nach Mezincesco usw. (1937) der täglichen Chinineinnahme von 0,4 g gleichweitig, nach Parrot usw. (1937) unterlegen. Im letzten Fall hatte ein Hochwasser die Mückenlarven vernichtet, so daß die Medikamente nur auf die Rückfälle wirkten. Mosna usw. (1937) versuchte die Entscheidung über die bessere Wirksamkeit von 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin und täglich 0,05 g durch einen großangelegten und exakt durchgeführten Versuch zu fällen. Die intermittierende Verabreichung hatte die besseren Erfolge. Allerdings waren die Versuchspersonen stark malariaverseucht, so daß der prophylaktische und therapeutische Effekt nicht klar abzugrenzen sind. Die Unterlegenheit dieser täglichen Atebrineinnahme gegenüber der 2mal wöchentlichen kann deshalb nicht ohne weiteres auf die Prophylaxe bei Gesunden übertragen werden. Die tägliche Prophylaxe mit 0,05 g brachte in den USA einen vollen Erfolg (Winchester 1936, 1937 und 1938). Die Versuche wurden 3 Jahre lang durchgeführt und erstreckten sich über mehrere Hundert Versuchspersonen, im ersten Jahr wurden alle Personen, später nur die Parasitenträger anbehandelt. Die Erkrankungs- und Parasitenindices der Prophylaktiker waren während der 3 Jahre immer 0,0%, während sie bei den Nichtprophylaktikern recht hoch lagen.

Die Versuchsergebnisse mit der täglichen 0,05 g-Prophylaxe sind sehr widerspruchsvoll, und es bedarf noch weiterer Forschung bis ein entgültiges Urteil über die Wirksamkeit dieser Vorbeugung gefällt werden kann.

Fast alle Versuchsberichte stimmen in der Ungefährlichkeit der Atebrinprophylaxe überein. Nur Field usw. (1937) berichtet einmal über zwei leichte Geistesstörungen, die aber nicht mit Sicherkeit auf das Medikament zurückzuführen waren, und über zwei Ekzemfälle. Die Einzige, wenn auch harmlose Nebenerscheinung, über die öfters berichtet wird, ist die Gelbfärbung der Haut. Es handelt sich bei der Erscheinung um eine Ablagerung des gelben Farbstoffähnlichen Atebrins in die Subcutis. Die Gelbfärbung ist individuell verschieden und nimmt beim Einzelnen wellenförmig zu und ab (Junge 1933). Green (1934) nimmt an, daß die Gelbfärbung dann auftritt, wenn die Ausscheidung des Atebrins aus irgendeinem Grunde verzögert ist. Eine Leberschädigung tritt nicht ein (Ruge 1936), ebensowenig eine Photosensibilität der Haut (Fischer 1936). Die Gelbfärbung zeigt sich an den dem Licht ausgesetzten Stellen des Körpers und ist umso stärker, je mehr man diese Fläche einengt (Junge 1933). Die

Verfärbung wird im Gegensatz zum Ikterus an den Konjunktiven eher als an den Skleren erkennbar (Hecht 1933).

Die Ablagerung in der Haut scheint, normale Nierentätigkeit vorausgesetzt, einmal von der gesamten Wochenmenge und zweitens von der Häufigkeit der Verabreichung abzuhängen. Nur so ist es zu erklären, daß die Verfärbung bei täglichen Gaben von 0,05 g, wenn auch schwach, so doch fast regelmäßig auftritt (Junge 1939), wogegen sie bei zweimal wöchentlicher Verabreichung von 0,2 g, also bei größerer Gesamtmenge in der Regel ausbleibt (Buonomini 1938) oder sich nur in einer leichten Verfärbung der Konjunktiven ausdrückt (Field usw. 1937). Die Pigmentierung der eingebrorenen Bevölkerung Algeriens läßt aber schon nicht mehr die Ablagerung des Farbstoffes in der Haut bei der genannten täglichen Methode sichtbar werden (Parrot usw. 1937). Bei den Methoden: Jeden 2. Tag 0,15 g (Mezincesco 1935) und täglich 0,1 g (Junge 1933, 1939) (Bonne 1935) ist die Gelbfärbung immer deutlich.

So harmlos die Verfärbung vom ärztlichen Standpunkt erscheint, so wichtig ist sie bei der Frage der konsequenten Durchführung der individuellen Prophylaxe. Eine auffallende Gelbfärbung wird bei den meisten Europäern nicht nur wegen der ästhetischen Störung, sondern auch wegen der Annahme einer Gelbsucht und damit leberschädigenden Wirkung des Atebrins zur Ablehnung des Medikamentes führen. Auch bei der kontrollierten Massenprophylaxe sind diese Gesichtspunkte ernstlich zu berücksichtigen. Das ganze Fragengebiet der Atebrinablagerung muß jedoch noch, um zu einer entgültigen Stellungnahme zu gelangen, Gegenstand weiterer Untersuchung und Prüfung bleiben.

Wenn man nur die tatsächliche Wirkung ins Auge faßt, so findet man bei allen Vergleichsversuchen zwischen der Chinin- und Atebrinprophylaxe kaum einen Versuch, der die Ueberlegenheit des Atebrins nicht klar zum Ausdruck bringt. Es ist deshalb überraschend, wenn Vanselow (1940) in der Dissertationsarbeit „Ueber die Bedeutung des Atebrins für die Malariabehandlung und -vorbeugung" meint: „Im Vergleich zu der bereits durchaus guten Wirkung der Chinin- und Chinoplasminprophylaxe kann die Atebrinvorbeugung keine erhebliche Verbesserung der Wirkung mehr bringen."

Nur wenige Versuche kommen auch bei der Atebrinprophylaxe den bei Besprechung der Chininprophylaxe aufgestellten Forderungen für zu Vergleichen geeignete Versuche nach, nämlich daß 1. mit

Kontrollgruppen, und zwar imselben Ort oder auf derselben Plantage, gearbeitet wurde, 2. die klinischen Erkrankungen gezählt wurden, 3. die Versuchspersonen zu Anfang wenigstens annähernd parasitenfrei waren, und 4. der Versuch sich nicht über eine zu geringe Zahl von Personen erstreckte. Wenn man bei den Untersuchungen, die diese Forderungen erfüllen, die Wirkungsgrade der verschiedenen Arten der Atebrinprophylaxe jeweils durch das Verhältnis der Erkrankungszahl der Prophylaxegruppe zur Erkrankungszahl der Kontrollgruppe ausdrückt, kommt man zu folgender Tabelle. Bei der Beurteilung der Wirkung ist der Parasitenindex der Versuchspersonen zu Anfang der Vorbeugung in Rechnung zu ziehen.

Autor	Prophylaxe	Stärke der Proph.-gruppe	Wirkungs-grad	Parasiten-index
Bonne (1935)	tägl. 0,1	75	100%	3—8%
Mosna (1937)	2mal wch. 0,2	244	80%	21%
Field (1937)	2mal wch. 0,2	244	92%	
Mosna (1937)	tägl. 0,05	235	67%	21%
Winchester (1936, 37, 38)	tägl. 0,05	700	100%	parasitenfrei gemacht
Gill (1938)	2mal wch. 0,15	706	86%	parasitenfrei gemacht
Kingsbury (1938)	1mal wch. 0,3	81	95,5%	

Die heute meist benutzte Methode der Atebrinprophylaxe ist die: 2mal wöchentlich 0,2 g, entweder an aufeinanderfolgenden oder auseinanderliegenden Tagen der Woche. Diese Methode hat sehr gute Resultate und vermeidet weitgehendst die Gelbfärbung. Ihr einziger — von Rose stets sehr betonter — Mangel ist, daß bei ihr die Einnahme des Medikamentes nur an bestimmten Tagen der Woche erfolgen soll, und deshalb immer die Gefahr besteht, daß eine Einnahme, besonders bei dem etwas ungeregelten Leben in den Tropen, vergessen wird. Häufen sich mehrere solcher Unterlassungen, so kann es leicht zum Ausbruch der latenten Infektion kommen. Was das Endergebnis anbelangt, ist deshalb die beste Methode zur individuellen Prophylaxe immer die tägliche. In den Fällen, wo die Gelbfärbung in Kauf genommen wird, ist die tägliche Einnahme von 0,05 g Atebrin am Platze, insbesondere da die Unterlegenheit gegenüber der erstgenannten Methode noch keineswegs bewiesen ist. Um der Forderung nach einer Gesamtwochendosis von mindestens 0,4 g nachzukommen, empfiehlt Rose, statt der 0,05-Tabletten für Prophy-

laxezwecke solche von 0,06 g herzustellen, die im übrigen auch sonst verwertbar sind, da 5 von ihnen die gebräuchliche therapeutische Tagesdosis ergeben.

Prophylaxe mit anderen Arzneimitteln.

Andere Arzneimittel außer Chinin, Plasmochin, Atebrin und ihre Kombinationen haben in der Malariaprophylaxe nur eine geringe Bedeutung erlangt. Hier wäre das französische Gametenmittel „Rhodoquine" oder „Fourneau 710" zu nennen, das eine dem Plasmochin ähnliche Wirkung hat. Es ist chemisch N-diäthyl-aminopropyl-8-amino-6-methoxy-chinolin. Decourt (1936) gab es bei einem Versuch in Tunis 1mal wöchentlich in der Dosis von 0,03 g oder 2mal wöchentlich 0,02 g. Es erwies sich in der Wirkung schlechter als Plasmochin. Es wird von französischen Forschern heute meist mit Plasmochin, mit Atebrin oder mit beiden kombiniert (siehe nächster Abschnitt!).

Die russische Nachahmung von Rhodoquine ist „Plasmocide". Pikul, Serguiev und Tibourskaya (1934) gaben es 64 Versuchspersonen nach der von Moschkowski entwickelten, bei der Chininvorbeugung schon erwähnten Methode: An 2 Tagen je 0,03 g, 3 Tage Pause, usw. Das Ergebnis des Versuches war schlecht: 14 Erstinfektionen kamen während der prophylaktischen Behandlung vor.

Auch das neue deutsche Gametenmittel Certuna versagte in der Prophylaxe (Sinton, Hutton und Shute 1938). (Dagegen wird es seinen Platz wie Plasmochin in der Gametenprophylaxe, der Verhütung der Infektion der Anophelen, einnehmen.)

Von englischer Seite werden zwei Vorbeugungsversuche mit Sulfonamidverbindungen beschrieben. Bei Affen konnte Sulphanilamid die Infektion verhindern oder das Erscheinen der Parasiten im Blut verzögern (Coggeshall 1938). Proseptasin wirkte bei 5 von 8 Versuchspersonen als kausales Prophylaktikum (Sinton, Hutton und Shute 1939). Es mußte in recht hohen Dosen gegeben werden, die beachtliche Nebenwirkungen hervorriefen.

Einige italienische Forscher treten für die Vorbeugung mit Quecksilbersalzen ein. Peroni (1933) kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß Quecksilbersalze in ⅔ bis ¾ von allen Fällen Erfolge hätten, gegenüber Chinin, das nur in ¼ bis ⅓ von allen Fällen wirke. Fattovich und Lenti (1938) behandelten Para-

lytiker 1½ bis 4 Monate lang mit Manganmercurijodid und Milzextrakt und ließen sie dann durch Mücken infizieren. Wenn man die drei einzelnen Versuchsergebnisse zusammenzählt, zeigten sich 17 von 21 Patienten nach der Behandlung gegen Malaria resistent.

Ueber die Versuche mit Plasmocide und Certuna ist zu sagen, daß solche Experimente mit Gametenmittel von vorne herein zum Scheitern verurteilt sind. Die Bedeutung dieser Mittel liegt auf dem Gebiet der Gametenprophylaxe. Wie ausgeführt, waren ja auch die Erfolge der Plasmochinprophylaxe fragwürdig. Ueber den Wert der Sulfonamidverbindungen und der Quecksilbersalze für die Malariavorbeugung ist es bei den wenigen vorliegenden Berichten noch verfrüht etwas auszusagen.

Prophylaxe mit Atebrin + Gametenmittel.

Dieselben Ueberlegungen, die man bei der Kombination von Chinin mit Plasmochin zur Therapie und Prophylaxe der Malaria angestellt hatte, führten auch zur Kombination von Atebrin mit Plasmochin oder einem anderen Gametenmittel. Allerdings steigern Atebrin und Plasmochin gegenseitig ihre Giftigkeit (Malariakommission des V.-B.) und verursachen dadurch öfters Leibschmerzen kurz nach der Einnahme (Mühlens in: Ruge, Mühlens und zur Verth 1938).

Bei den meisten Versuchen ist Atebrin mit Plasmochin im Verhältnis 10 zu 1 kombiniert worden.

Gaud, Sicault und Messerlin (1936) gaben in ihrem Bestreben, die Bevölkerung so wenig wie möglich in ihrem gewohnten Lebensgang zu stören, und die Maßnahme mit dem geringstmöglichen Aufwand von Personal und Kosten durchzuführen, einer ganzen Siedlung in Marokko nach einer Vorbehandlung jeden 12. Tag 0,3 g Atebrin (Quinacrine) und 0,03 g Plasmochin (Praequine). Der Parasitenindex wurde wesentlich gesenkt.

Dieselben Dosen wurden von Decourt, Marini und Henry (1936) in Tunis jeden 10. Tag verabreicht. Es traten darauf keine Neuinfektionen auf, und die Rückfälle bei den früher an Malaria Erkrankten hörten auf. Die Einengung des Intervalls auf 1 Woche brachte dieselben Resultate. Bei einem anderen Versuch in Tunis (Decourt, Marini und Henry 1936) erwies sich diese 1mal wöchentliche Verabreichung von 0,3 g Atebrin (Quinacrine) + 0,03 g Plasmochin

(Praequine) gegenüber der täglichen von 0,4 g Chinin — in beiden Fällen nach Anbehandlungen — bedeutend überlegen.

Gaud, Sicault und Messerlin (1936) konnten in Marokko ohne Anbehandlung lediglich mit einer einmal wöchentlich erfolgenden Gabe der letztgenannten Atebrin- und Plasmochinmengen den Parasitenindex von 18% im Juli 1935 auf 1,23% am Schluß der Prophylaxebehandlung (15. November) senken. In einer anderen Siedlung wurde die Behandlung erst im August aufgenommen, nachdem schon ein Parasitenindex von 20,3% erreicht und 28% der Bevölkerung an Malaria klinisch erkrankt waren. Mit einer AtebrinPlasmochin-Anbehandlung und durch Verabreichung von wöchentlich 0,3 g Atebrin + 0,03 g Plasmochin sank der Parasitenindex und die Reinfektionsrate auf 0%. Wieder in einer anderen Siedlung konnte man durch dieselben Maßnahmen den Parasitenindex von 14 auf 1,2% drücken. In einer vierten Siedlung wurde die Tagesdosis sowohl in der Vorbehandlung als auch in der Prophylaxe auf 0,2 g Atebrin (Quinacrine) und 0,02 g Plasmochin (Praequine) heruntergesetzt und bei den Behandelten der Parasitenindex auf 2,5% gesenkt, während er bei Unbehandelten auf 13,8% blieb.

Sliwensky (1933) erprobte eine 2mal wöchentliche Atebrin-Plasmochin-Prophylaxe. Er behandelte im Juli 1932 das 20 Personen umfassende Personal eines Jagdschlosses in Bulgarien 3 Tage mit je 0,3 g Atebrin und 0,03 g Plasmochin. Anschließend erhielt die Hälfte der Bewohner 2mal wöchentlich 0,3 g Atebrin + 0,03 g Plasmochin, die andere Hälfte 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin allein. In keiner Gruppe wurden Fieberanfälle beobachtet. Bei der Kontrolluntersuchung Mitte Januar 1933 waren sämtliche Personen parasitennegativ, obwohl im nahegelegenen Dorf im September und Oktober eine verhältnismäßig schwere Malariaepidemie herrschte. Gelbfärbung der Haut oder andere Nebenerscheinungen wurden nicht gesehen.

Von Ruge (1936) wird die Methode: 2mal wöchentlich je 0,2 g Atebrin + 0,02 g Plasmochin, zur individuellen Prophylaxe für stark verseuchte Gebiete empfohlen.

Junge (1933) gab in Liberia 3 Personen täglich 0,1 g Atebrin und 3 anderen dieselbe Dosis + 0,01 g Plasmochin. In allen Fällen waren weder subjektiv noch objektiv Krankheitserscheinungen nachzuweisen.

Während die Versuche, bei denen auf einen Teil Plasmochin 10 Teile Atebrin kamen, in der Hauptsache von französischen For-

schern ausgeführt wurden, führten die Italiener die Kombination 1:20, die auch in der deutschen Atepe-Tablette vorliegt, in die Prophylaxe ein.

Rosa und Maccolini (1936) führten in einer Hospitalgruppe und in einer Gruppe von Landbevölkerung Versuche mit folgenden Dosen durch: Die Hospitalgruppe erhielt 0,2 g Atebrin + 0,01 g Plasmochin 2mal wöchentlich, 4—7 Monate lang. 7 Personen wurden wiederholt mit Pl. vivax durch Mücken infiziert, nur einer bekam einen Anfall. Von den mit Pl. falciparum infizierten erwarb keiner eine Infektion. In der Feldbehandlung erhielten 57 Personen 3mal wöchentlich die Prophylaxedosis. 4 Personen führten die Prophylaxe wegen der Gelbfärbung nicht weiter, 5 verlegten ihren Wohnsitz nach außerhalb, 9 Personen mußten wegen starker Leibschmerzen die Prophylaxe abbrechen. Von 36 Personen, die die Vorbeugung durchführten, bekamen 2 einen Malariaanfall, d. h. 5,2%, während der Morbiditätsindex in der Zone zur gleichen Zeit 17,2% war.

Dieselben Dosen, nur an 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche und nach einer einleitenden Behandlung, verabreichte Buonomini (1938). In der Zeit von Juni bis Oktober traten unter 314 klinisch und prophylaktisch Behandelten nur 5 Malariafälle auf (1,6%). Unter den nicht Behandelten wurden 2,9% Fälle beobachtet. Dieser unbehandelte Teil der Bevölkerung war größtenteils an einem Ort mit sehr geringer Malariahäufigkeit ansässig.

Um die öfters auftretenden Leibschmerzen bei gleichzeitiger Verabreichung zu vermeiden, gab Massa (1937) Atebrin und Plasmochin an getrennten Tagen. In einem Pionierkorps wurden drei Gruppen gebildet, von denen die erste Montags und Donnerstags je 0,2 g Atebrin und Samstags 0,02 g Plasmochin, die zweite Montags und Donnerstags je 0,3 g Atebrin und Samstags 0,03 g Plasmochin und die dritte täglich 0,6 g Chinin erhielt. Die erste und zweite Gruppe umfaßte je 35, die dritte 91 Personen. Die erste Abteilung hatte 5,85%, die zweite 0,0% und die dritte 12,1% Malariafälle. In der Atebringruppe konnten keinerlei Nebenerscheinungen, außer häufiger leichter Gelbfärbung festgestellt werden.

Berny und Nicolas (1936) kombinierten Atebrin mit Rhodoquine. In einer Strafkolonie in Französisch Guyana wurde im Dezember 1935 ein Parasitenindex von 21% festgestellt. Sämtliche Insassen erhielten darauf jeden Sonntag 0,3 g Atebrin (Quinacrine) + 0,02 g Rhodoquine. Der Parasitenindex war zu Anfang April auf 1% zurückgegangen, Anfang Juli bei Beendigung der Prophylaxe auf 0%.

In den umliegenden, nicht behandelten Strafkolonien hatte die Malaria in der gleichen Zeit wesentlich zugenommen.

Decourt (1935) verabreichte Atebrin zusammen mit den beiden Gametenmitteln Plasmochin und Rhodoquine. Er behandelte 767 Personen in Tunis5 Tage lang mit 0,3 g Atebrin (Quinacrine) täglich, ferner am 1. und 5. Behandlungstag mit 0,02—0,03 g einer Mischung von Plasmochin (Praequine) und Rhodoquine. Danach wurde 6 Wochen lang 1mal wöchentlich eine therapeutische Tagesdosis von Atebrin (Quinacrine) und gleichzeitig Plasmochin-Rhodoquine in der angegebenen Dosierung verabreicht. Der Malariaindex fiel durch diese Maßnahmen von 59 auf 25%, gegenüber der Kontrollgruppe, wo er sich von 49 auf 40% verbesserte. Der Gametenindex fiel von 6 auf 0%, in der Kontrollgruppe blieb er auf 6% stehen.

Dupoux, Marini und Barthas (1937) verwandten die letztgenannte Mischung als „Prémaline". Sie gaben rund 27000 Personen in Tunis von Juni 1936 bis Mai 1937 ohne Vorbehandlung im ersten Monat alle 10 Tage und später 2mal monatlich 3 Tabletten Prémaline. (1 Tablette Prémaline enthält 0,1 g Atebrin (Quinacrine) + 0,005 g Plasmochin (Praequine) + 0,005 g Rhodoquine.) Die Autoren schreiben nur, daß Malariafälle sehr selten wurden (1%).

Berny und le Minor (1937) gaben in Französisch Guinea 3 Tabletten Prémaline 1 mal wöchentlich und nach 3 Monaten nur noch 2mal monatlich. Nach 14 Tagen Vorbeugung war der Parasitenindex von 29,6 auf 0% gefallen, es trat niemals ein Fieberanfall auf. In einem Nachbarlager waren Malariafälle so häufig wie gewöhnlich, es ereigneten sich sogar Todesfälle.

Die Versuche mit Kombinationen aus Atebrin mit Gametenmitteln bezwecken neben dem Schutz des Einzelnen fast alle eine Sanierung, es sind Versuche über Massenprophylaxe im französischen Sinn. Die Erfolge, die durchweg gut sind, werden meist nur durch den Abfall der Parasitenindices ausgedrückt. Auch in anderer Beziehung sind die Berichte zu Vergleichen, sowohl untereinander, als auch mit denen über reine Atebrinprophylaxe nicht geeignet.

Zur sanierenden Massenprophylaxe sei die Methode: 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin und an einem 3. Tag 0,02 g Plasmochin empfohlen. Die Plasmochindosis über das Verhältnis 1:20, das Mischungsverhältnis der Atepe-Tablette, zu erhöhen, scheint — besonders nach Kenntnis des nächsten Abschnittes — unnötig. Für die individuelle Prophylaxe dürfte der Zusatz eines Gametenmittels,

da es sich in diesem Fall um Gesunde handelt, keine Verbesserung der bereits sehr guten Wirkung des Atebrins mehr bringen.

Die Gametenprophylaxe.

Wie schon erwähnt ist der Begriff der Massenprophylaxe in der internationalen Literatur nicht scharf abgegrenzt. Zuweilen versteht man darunter ein Schutz von Menschengruppen, die sich nur vorübergehend in einem malariagefährdeten Gebiet aufhalten. Man hat es hier im allgemeienen mit in bezug auf die Malaria, gesunden Menschen zu tun. Die arzneiliche Vorbeugung bezweckt hier, die Infektion zu verhüten oder sie wenigstens latent zu halten. Meistens wird aber unter Massenprophylaxe ein Schutz von Menschengruppen verstanden, die sich ständig in einem malariaverseuchten Gebiet aufhalten und schon mehr oder weniger infiziert sind. Hier hat die Massenprophylaxe nicht nur den Zweck den Ausbruch der Krankheit zu verhindern, sondern auch den, die Menschen schizontenfrei und besonders gametenfrei zu machen, um die Infektionsquellen für die Mücken zu verstopfen. Diese Vorbeugung gegen die Infektion der Anophelen wird Gametenprophylaxe oder auch häufig, nicht ganz richtig, Mückenprophylaxe genannt. Hier ist das eigentliche Wirkungsgebiet von Plasmochin, Certuna und Rhodoquine. (Ueber Certuna sind zwar noch keine Massenversuche angestellt worden.) Daß aber auch die Massenverabreichung eines reinen Schizontenmittels auf die Gametenprophylaxe einen Einfluß hat, zeigt der Großversuch von Mosna und Canalis (1937). In Posada, wo ⅔ der Bevölkerung Atebrin genommen hatten, zeigte sich ein Sporozoitenindex von 1,1%, gegenüber 2% in Torpé, wo nur die klinischen Fälle behandelt worden waren. (Sporozoitenindex ist der Prozentsatz der Anophelen, in deren Speicheldrüsen man Sporozoiten findet.)

Die ersten Versuche, die später richtungsgebend werden sollten, führten Barber, Komp und Newman (1929) aus. Einem Gametenträger, der seine Infektiosität für Mücken bewiesen hatte, wurde 0,04 g Plasmochin und 1,43 g Chinin gegeben. Am folgenden Tag war keine Abnahme in der Zahl der Halbmonde festzustellen, doch wurde keine der Mücken, die ihn stachen, infiziert. Auch während der beiden folgenden Tage war er für Mücken uninfektiös. Ein zweiter Versuch bewies die Wirkungslosigkeit von selbst 1,0 g Chinin auf die Gameten. Darauf wurde dem Patienten 0,015 g Plasmochin verabreicht, wodurch er 3 Tage lang uninfiktiös blieb. Auch hier hatten

die Halbmonde an Zahl nicht abgenommen. Bei einem dritten Versuch wurde die Plasmochinmenge auf 0,005 g verringert. Nach 24 Stunden hatte die Zahl der Gameten zugenommen, aber obgleich sie lebten, wie die Geißelbildung im Mückenmagen bewies, konnten später keine Oozysten gefunden werden.

Whitmore (1929) bestätigte die Ergebnisse von Barber, Komp und Newman. Er fand, daß eine einzige, einem an Tropica leidenden Patienten gegebene Plasmochindosis von 0,02 g genügte, eine Infektion der Mücken von 20 Stunden bis einige Tage nach der Verabreichung zu verhindern.

Auch die Beobachtungen von Pinto (1930) ergaben, daß 0,02 g Plasmochin genügt, die Entwicklung der Oozysten in der Anopheles zu unterbinden. Aeußerlich sichtbare Degenerationszeichen an den Gameten wurden nicht beobachtet.

In Ergänzung der Arbeiten von Barber und denen von Whitmore stellten Jerace und Giovannola (1933) durch einen exakten und großangelegten Versuch fest, daß 0,02 g Plasmochin genügt, um die Gameten mit Sicherheit ihrer Fortpflanzungsfähigkeit zu berauben, und zwar auf die Dauer von 7 Tagen. Am Tage nach der Verabfolgung wurden 951 Anophelen, die gestochen hatten, untersucht und davon 28 oder 2,9% infiziert gefunden, am zweiten Tag war nur eine von 1089 infiziert, an den folgenden Tagen bis zum 7. Tag konnte unter 2071 Anophelen keine infizierte mehr gefunden werden. Am ersten Tag nach der Verabfolgung stieg die Zahl der Gametozyten, um dann aber rasch zu fallen. So waren bei 31 Patienten vorher im Durchschnitt 497 Halbmonde im Blut, am ersten Tag nach der Verabfolgung 611, am 2. Tag 306, am 3. Tga 126, am 4. Tag 14 (von 10 Patienten), am 5. Tag 5 (von 9 Patienten), danach konnte kein Halbmond mehr gefunden werden.

Im Gegensatz zu Jerace und Giovannola kommen Lega und Casini (1933) auf Grund ihrer Versuche zu dem Schluß, daß eine 1mal wöchentliche Verabreichung von 0,02 g Plasmochin das Wiederauftreten von Gametozyten nicht verhüte, 2mal wöchentliche wenigstens nicht mit derselben absoluten Sicherheit wie tägliche. Es werden auch einige Versuche über die 2mal wöchentliche Verabreichung dieser Dosis berichtet. So konnte Henderson (1934) in einer Knabenschule die Gametozyten praktisch zum Verschwinden bringen. Mosna (1934) konnte nach Verabfolgung dieser Plasmochinmenge in Form von Chinoplasmin während der ganzen Malariasaison in Posada auf Sardinien unter 816 keine infizierte Anophele

finden. Barber, Rice und Brown (1932) begnügten sich bei einer Gruppe Arbeiter im Dschungel, wo der Sporozoitenindex ungefähr 4% betrug, mit 2mal wöchentlich 0,01 g Plasmochin. Während der Behandlung wurde unter 1478 Mücken keine mit Sporozoiten infizierte gefunden.

Nach Manson-Bahr und Walters (1934) verhindern tägliche Plasmochindosen von 0,04 g am 2. Behandlungstag bereits bei den weiblichen Halbmonden die Kugelung und bei den männlichen die Geißelung. Am dritten Tag wurde jede Lebensäußerung der Halbmonde vermißt, am 4. Tag zeigten beide Geschlechter morphologische Veränderungen und zahlenmäßige Abnahme. Am 5. Tag waren sie restlos aus dem Blut verschwunden.

Sur, Sarkar und Banerji (1932) behandelten mehrere Patienten 3 Tage lang mit täglich 0,02 g Plasmochin. Am 5. Tag nach der letzten Plasmochingabe konnte sich von 456 Mücken noch keine einzige durch den Stich an diesen Patienten infizieren.

Joukov und Krassikova (1933) machten Versuche mit „Plasmocide", das mit Rhodoquine identisch sein soll. Sie gaben 6 Patienten an einem Tag 5 Dosen Plasmocide zu 0,015 g und am nächsten Tag eine sechste. 2 Stunden nach jeder Verabfolgung wurden sie von Mücken gestochen. Der Sporozoitenindex der Mücken, der 72,7% (8 von 11) vor der Behandlung betragen hatte, fiel auf 18,3% (11 von 60) nach der ersten Verabfolgung und auf 0% (von 39 Mücken) nach der sechsten Verabfolgung. Es wird die Ansicht ausgedrückt (Joukov, Krassikova und Rylovnikova 1934), daß diese Art der Verabfolgung jeden 3. Tag durchgeführt werden müsse, um die Infektionen der Mücken zu verhindern.

Wie die Versuche zeigen, ist es zur Verhinderung der Infektion der Anophelen nicht nötig, die Gameten abzutöten — was Manson-Bahr usw. (1934) durch tägliche Dosen von 0,04 g Plasmochin erreichte — sondern es genügt, die Gameten durch kleinere Plasmochinmengen so stark zu schädigen, daß die Bildung der Oozysten im Mückenmagen und damit die Entstehung der Sporozoiten unterbleibt. Eine einmalige Einnahme von 0,02 g Plasmochin (Whitmore 1929) (Pinto 1930), ja selbst schon von 0,005 g (Barber usw. 1929) übt für die nächsten Tage diese Wirkung aus. Die 0,02 g-Menge wirkt mindestens 7 Tage (Jerace usw. 1933). 2mal wöchentlich 0,02 g führte deshalb auch immer zu einem vollen Erfolg (Henderson 1934) (Mosna 1934), doch auch noch 2mal 0,01 g (Barber usw. 1932). Lega usw. (1933) kommt auf Grund von Versuchen zu dem

Schluß, daß eine 1mal wöchentliche Verabreichung von 0,02 g Plasmochin das Wiederauftreten von Gametozyten nicht verhüte, 2mal wöchentlich nicht mit derselben absoluten Sicherheit wie tägliche. Aber wie oben betont, ist die Abtötung der Gameten zur Gametenprophylaxe gar nicht notwendig.

1mal wöchtenlich 0,02 g Plasmochin oder, um ganz sicher zu gehen, 2mal wöchentlich wird die Bildung von Sporozoiten in den Anophelen und dadurch die Weiterverbreitung der Malaria verhindern.

Zusammenfassung.

Folgende Tabelle der wichtigsten Prophylaxeversuche von 1926 bis 1939 möge einen Vergleich der Prophylaxemittel und der Methoden der Verabreichung in bezug auf die Verhütung der klinischen Malaria gestatten:

Mittel	Autor	Methode	Gesamt-wochen-dosis	Stärke d. Pr.-gruppe	Wirkungs-grad	Parasiten-index zu Beginn
Chinin	Hill (1937)	tägl. 0,65	4,55	108	83%	p.-fr. g.[1]
Chinin	Young (1933)	6mal wch. 0,65	3,9	1820	83%	k. A.[2]
Chinin	Field (1937)	tägl. 0,4	2,8	244	73%	k. A.[2]
Chinin	Bonne (1935)	tägl. 0,4	2,8	75	81%	3—8%
Chino-plasmin	Bonne (1935)	tägl. 1 Tabl. 2,1 Ch. + 0,07 Pl.		75	91%	3—8%
Atebrin	Bonne (1935)	tägl. 0,1	0,7	75	100%	3—8%
Atebrin	Mosna (1937)	2mal wch. 0,2	0,4	244	80%	21%
Atebrin	Field (1937)	2mal wch. 0,2	0,4	244	92%	k. A.[2]
Atebrin	Mosna (1937)	tägl. 0,05	0,35	235	67%	21%
Atebrin	Winchester (1936—38)	tägl. 0,05	0,35	700	100%	p.-fr. g.[1]
Atebrin	Gill (1938)	2mal wch. 0,15	0,3	706	86%	p.-fr. g.[1]
Atebrin	Kingsbury (1938)	1mal wch. 0,3	0,3	81	95,5%	k. A.[2]

1. Durch Kuren weitgehendst parasitenfrei gemacht.
2. Keine Angabe des Parasitenindexes der Versuchspersonen.

Wie die Tabelle zeigt, läßt sich der Wirkungsgrad einer arzneilichen Malariavorbeugung nicht als mathematische Funktion aus Art, Dosis und Verabfolgungsweise des Mittels ausdrücken. Berücksichtigt man aber die verschiedenen Nebenumstände, insbeson-

dere den Parasitenindex der Versuchspersonen zu Anfang der Prophylaxe, so kommt man zwangsläufig zur Erkenntnis der Ueberlegenheit der Atebrin- über die Chinin- und wohl auchChinoplasminprophylaxe.

Vom ärztlichen Standpunkt ist die beste Prophylaxe die, welche die beste Wirkung ausübt. Der Prophylaktiker aber, der sich kein rechtes Bild über die bessere oder schlechtere Wirkung machen kann, neigt dazu, das Mittel nach seinen unangenehmen Nebenerscheinungen zu beurteilen. Die Nebenwirkungen des Chinins bei längerem Gebrauch sind Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, Herzklopfen, bei Frauen Menorrhagien, Neigung zu Aborten und bei Männern — wie Rose von Chinesen in den Malayenstaaten berichtet wurde — eine potenzstörende Wirkung. In diesem Zusammenhang muß auch die manchmal auftretende Chininidiosynkrasie erwähnt werden. Schwarzwasserfieber findet man nur bei unregelmäßigem Chininnehmen. Die Chininbeschwerden treten natürlich auch beim Chinoplasmingebrauch auf; dagegen ist im Chinoplasmin das Plasmochin nur in so geringen Mengen vorhanden, daß bei der Chinoplasminvorbeugung Nebenwirkungen von seiten des Plasmochins nie beobachtet worden sind. Der große Nachteil des Atebrins ist die Gelbfärbung der Haut, besonders bei der täglichen Einnahme. Bei starker Verfärbung wird das Mittel wohl von den meisten Prophylaktikern abgelehnt werden. Oft ist der Glaube an eine Gelbsucht und damit leberschädigenden Wirkung des Mittels den Leuten nicht auszureden (Rose). Leibschmerzen kommen zuweilen, insbesondere bei wöchentlicher Stoßprophylaxe, vor. Geistesstörungen sind bei prophylaktischen Gaben nur sehr selten beobachtet worden und konnten dazu niemals mit Sicherheit auf das Mittel zurückgeführt werden.

Brauchte man bei der Auswahl des Mittels zur Malariavorbeugung sich nur nach der tatsächlichen Wirkung zu richten, so wäre Atebrin das einzige in Frage kommende Prophylaktikum, z. B. in der Dosierung: 2mal wöchentlich 0,2 g. Diese Methode war nach Mosna und Canalis (1937) bei einem Großversuch, allerdings bei einer stark malariaversuchten Bevölkerung, wirksamer als die tägliche Einnahme von 0,05 g, außerdem vermeidet die erste Dosierungsart im Allgemeinen die Gelbfärbung. Bei einer kontrollierten Massenprophylaxe, wo eine verantwortliche Stelle die Durchführung der Maßnahme übernommen hat, muß diese Art der Vorbeugung als Methode der Wahl bezeichnet werden. Bei der individuellen Prophylaxe, wo

dem Einzelnen das Mittel in die Hand gegeben wird, liegen die Verhältnisse jedoch anders. Hier ist — wie Rose betont — unbedingt eine tägliche Methode zu fordern. Denn die Einnahme an gewissen Tagen der Woche kann leicht — besonders in den Tropen, wo einem der augenblickliche Wochentag kaum zum Bewußtsein kommt — vergessen werden. Eine oder mehrere derartiger Unterlassungen können das Manifestwerden der latenten Infektion nach sich ziehen. Eine tägliche Prophylaxe wird im Gegensatz dazu aber schnell zur Gewohnheit. Aus diesen Gründen ist bei der individuellen Prophylaxe eine tägliche Methode, z. B. die gebräuchliche mit 0,05 g, am Platze. (Noch besser wäre, um der Forderung nach einer Gesamtwochendosis von mindestens 0,4 g zu genügen, täglich 0,06 g (Rose).) Doch hier macht sich die Gelbfärbung unangenehm bemerkbar, und deshalb muß die Indikation eingeschränkt werden: Es ist nur dann zur täglichen Atebrinprophylaxe zu raten, wenn der Prophylaktiker von vorne herein die Verfärbung mit in Kauf nimmt. Da dies aber nur in den wenigsten Fällen der Fall sein dürfte, so wird im allgemeinen die tägliche Prophylaxe mit 0,4 g Chinin oder 1 Tablette Chinoplasmin (0,3 g Chinin + 0,01 g Plasmochin) trotz schlechterer Wirkung angezeigt sein.

Ebenso wie man sich die sanierende Massenprophylaxe ihrem Sinn nach als eine Kombination zweier Maßnahmen, der einfachen Massenprophylaxe und der Gametenprophylaxe, vorstellen kann, so kann man die erfolgreichsten Verabreichungsmethoden der beiden Maßnahmen, nämlich 2mal wöchentlich 0,2 g Atebrin und 1mal wöchentlich 0,02 g Plasmochin, zur Verabfolgungsweise der sanierenden Massenprophylaxe zusammensetzen. Die entstehende Methode ist oft in der Praxis angewandt worden, und ihre Erfolge waren immer gut.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Rose für die Ueberlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

A.-L. = Nach dem Referat im Zentralblatt für die gesamte Hygiene.
P.-L. = Nach dem Referat im Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene.
T. D. B. = Nach dem Referat im Tropical Disease Bulletin.
A. S. T. = Nach dem Referat der Plasmochin-Giteratur der I. G.
Z. g. H. = Nach dem Referat der Atebrin-Literatur der I. G.

Baeza: Journ. of the Malaya Branch of the Brit. Med. Assoc. 2, 239 (1939), (A.-L.).

Baker und Gill: Public Health Reports — Government Printing Office, Washington. 47, 2245 (1932) (T. D. B., Z. g. H., P.-L.).

Barber, Komp, Newman: Public Health Reports. 1, 1409 (1929) (T. D. B., Z. g. H.).

Barber, Rice und Brown: Amer. Jl. Hyg. 15, 601 (1932) (T. D. B.).

Bauvallet: Bull. de la Soc. de la Path. éxot. Nr. 8. 683 (1925) (A. S. T.

Bechuanaland: Annual Medical and Sanitary Report for the Year 1934. 12 (T. D. B.).

Berinsohn: Tijdschr. soc. Geneesk. 9, 107 (1931) A. S. T., Z. g. H.).

Berny und Nicolas: Bull. Soc. Path. Exot. 29, 870 (1936).

Berny & le Minor: Bull. Soc. Path. Exot. 30, 367 (1937).

Bispham: Amer. Jl. Trop. Med. 16, 547 (1936).

— Amer. Jl. Trop. Med. 18, 545 (1938).

Bonne & Stoker: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie 75, 958 (1935). (T. D. B., Z. g. H., A.-L.).

Bulletin de l'Indochine. 14, 533 (1936) (T. D. B.).

Buonomini: „Tipomeccanica" (1938) XVI (A.-L.).

Canet: Bull. de la Soc. Méd.-Chirurg. de l'Indochine. 14, 533 (1936) (T. D. B.).

Casini: Riv. di Malariol. 18, 1 (1939).

Castelliani: Jl. Roy. of Arts. 86, 675 (1938) (T. D. B.).

Ciuca, Balteanu & Ballif: Bull. Soc. Path. éxot. 685 (1931) (A. S. T.).

Ciuca: Riv. di Malariol. 14, 114 (1935) (T. D. B.).

Ciuca, Ballif, Chelarescu, Isanos & Glaser: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg. 31, 241 (1937) (T. D. B.).

Clemesha: Indian Med. Gaz. 68, 199 (1933) (T. D. B.).

Coggeshall: Proc. Soc. Experim. Biol. et Med. 38, 768 (1938) (T. D. B.).

Colombo: Ann. Soc. belge Méd. trop. 11, 373 (1931) (Z. g. H.).

Decourt: Bull Soc. Path. Exot. 28, 255 (1935).

Decourt, Dupoux, Belfort & Henry: Bull. Soc. Path. Exot. 29, 487 (1936).

Decourt, Marini & Henry: Bull. Soc. Path. Exot. 29, 480 (1936).

Decourt, Villail, Marini & Dupoux: Arch. Inst. Pasteur Tunis 25, 154 (1936).

Dexourt: Bull. Soc. Path. Exot. 31, 760 (1938).

D'Hooghe: Bull. Méd. du Katanga 7, 42 (1930) (T. D. B.).

Dunscombe: Bol. Assoc. Med. de Puerto Rico 28, 37 (1930) (A.-L.).

Dupout, Marini & Bartas: Bull. Aced. Med. (Sitzung vom 23. Nov. 1937). 368 (1937) (T. D. B., A.-L., Z. g. H.).
Duren: Extrait des Mémoires publiés par l'Institut Royal Colonial Belge. Collection 80. Tome V 86 (T. D. B.).
Englisches Kolonialministerium: Bull. Mens. Off. Internat. Hyg. Publ. 27, 903 (1935) (Z. g. H.).
Farinaud: Ann. Méd. Pharmacie Col. Nr. 1, 136 (1935) (A.-L.).
Farinard & Moreau: Bull. Soc. Path. Exot. 30, 298 (1937).
Fattovich & Lenti: Arch. ital. Sci. med. colon 19, 129 (1938). (T. D. B., Z. g. H.).
Field: Federated Malay States. Annual Report of the Institute for Medical Research for the Year 1936. (T. D. B.).
Field, Niven et Hodgkin: Bull. Health Organisation (League of Nations) 6, 236 (1937) (T. D. B., A.-L., Z. g. H.).
Fischer: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 31, Beih. 1, 43 (1927).
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 40, 397 (1936).
Franchi & Sautet: Bull. Soc. Path. Exot. 28, 456 (1935).
Garnham: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg. 29, 167 (1935) (T. D. B., A.-L.).
Gaud, Sicault & Messerlin: Bull. Soc. Path. Exot. Nr. 9, 1006 (1936).
Gelonesi: Ann. Med. Nav. e Colon. 37, 527 (1931) (Z. g. H.).
Gill & Smith: The Journal fo Med. Assoc. of the State of Albabama Nr. 8, 66 (1938) (A.-L.).
Gosio: Riv. Malariol. 9, 375 (1930) (Z. g. H.).
Gunther: Med. Jl. Australia. 2, 367 (1937) (T. D. B.).
Hanafin: Jl. Roy. Army Med. Corps. 60, 422 (1933) (T. D. B., P.-L.).
Hecht: Arch. f. Experim. Path. und Pharm. 170, 328 (1933).
Henderson: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. 28, 157 (1934) (T. D. B., P.-L., Z. g. H.).
Hill & Goodwin: Jl. Med. Assoc. Georgia. 26, 179 (1937) (T. D. B., A.-L.).
— Amer. Jl. Trop. Med. 18, 339 (1938).
His Majesty's Stationery Office 1934: Report on the Health of the Army for the year 1932. (P.-L.).
Hoops: Malacca Agricultural Medical-Board: Senior Medical Officer's Report for 1932. (P.-L.).
— Jl. Malaya Branch Brit. Med. Assoc. 1, 329 (1938) (A.-L., T. D. B.).
India: Annual Report of the Public Hialth Commissioner with the Government of India for 1932. Vol. II. (1934) (T. D. B.).
Ismail: Bull. Office Internat. d'Hyg. Publique 27, 304 (1935) (T. D. B.).
James: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. (1931, a) März (A. S. T.).
— Bull. Office Internat. d'Hyg. Publ. 23, 2175 (1931, b) (T. D. B.).
James, Nicol & Shute: Lancet. 341 (1931) (T. D. B.).
Jamot: Bull. Soc. Path. Exot. 22, 555 (1929) (T. D. B.).
Jarvis: Jl. of the Roy. Army Med. Corps 59, 253 (1932) (A.-L.).
Jerace & Giovannola: Riv. di Malariol. 12, 457 (1933) (T. D. B., P.-L.).
Joukov & Krassikova: Med. Parasit. et Parasitic Dis. 2, 65 (1933) (T. D. B.).

Joukov, Krassikova & Rylovnikova: Med. Parasit. et Parasitiv Dis. 3, 135 (1934) (T. D. B.).
Junge: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 37, 294 (1933).
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 43, 409 (1939).
Kehar: Rec. Mal. Surv. Ind. 5, 393 (1935) (A.-L.).
Kičić: Vojno.-san. Glasnik 10, 39 (1939) (Z. g. H.).
Kingsbury & Amies: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. 25, 159 (1931) T. D. B., Z. g. H.).
Kingsbury: Annual Report of the Inst. for Med. Research for the Year 1937, Kuala Lumpur, S. 99 (1938) (A.-L.).
Kikuth & Giovannola: Riv. di Malariol. 12, 657 (1933) (A.-L., Z. g. H.).
Kikuth: Dtsche. med. Wchschr. Nr. 15, 573 (1935).
Kostić & Antić: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 43, 306 (1939).
Kröber: Arch. f. Schiffs- u. Trophenhyg. 40, 119 (1936).
Labuschagne: South African Med. Jl. 7, 332 (1933) (A.-L.).
Lacaux: Rev. Méd. et Hyg. Trop. 26, 154 (1934) (T. D. B.).
Lega & Casini: Riv. di Malariol. 12, 701 (1933) (A. S. T., P.-L.).
Legendre: La presse médicale. Nr. 10, 155 (1925) (A. S. T.).
Lutrario: Bull. Mens. Off. Internat. Hyg. Publ. 26, 456 (1934) (T. D. B., Z. g. H.).
Malariakommission des V.-B.: Quarterly Bulletin of the Health Organisation of the League of Nations. 2, 181 (1933) (T. D. B.).
Malariakommission des V.-B.: Bull. Organisat. Hyg. Soc. Nat. 6, 961 (1937) (A. S. T., Z. g. H.).
Mansell: Jl. Army Med. Corps. 52, 110 (1929) (T. D. B., Z. g. H.).
Manson-Bahr & Walters: The Lancet 1, 15 (1934).
Manson: The Antiseptic 32, 507 (1935) (A.-L.).
Massa: La Riforma medica Nr. 26, (1933) (A.-L.).
— Giorn. Med. Mil. 15, 644 (1937) (A.-L., Z. g. H.).
Mc Nabb & Stewart: Americ. Jl. of Trop. Med. 7, 357 (1927) (Z. g. H.).
Medical and Sanitary Service of the Tanganyika Territory: Medical Pamphlet Nr. 10 (1933) (P.-L.).
Mezincescu, Cornelson, Lazar et Busila: Arch. Roum. Path. Expér. 8, 449 (1935) (T. D. B., Z. g. H.).
— Arch. Roum. Path. Expér. 10, 171 (1937) (T. D. B., Z. g. H.).
Missiroli: Riv. di Malariol. 9, 667 (1930) (Z. g. H.).
Moschkowski: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 33, 555 (1929).
Mosna: Riv. Croce Rossa. 9, 15 (1934) (T. D. B., P.-L.).
Mosna & Canalis: Riv. di Malariol. 16, Suppl.-Nr. 3 (1937).
Mostert: South African Med. Jl. 9, 827 (1935) (T. D. B.).
Mühlens: Chinese Med. Jl. 47, 1401 (1933) (T. D. B.).
— Festschr. Nocht 350 (1937) (A. S. T., Z. g. H.).
— Münch. med. Wschr. (1939) II, 1447.
Murat: Arch. Inst. Pasteur d'Algérie. 4, 474 (1926) (T. D. B.).
Napier & das Gupta: Ind. Med. Gaz. 67, 181 (1932) (A. S. T.).
Nežič: Vojno.-san. Glasnik 10, 145 (1939) (Z. g. H.).
Nicolai: Geneesk Tijschr. v. Nederl. Indie (Z. g. H.).

Oganov, Yefimov & Milovzorova: Med. Parasit et Parasitic Dis. 6, 209 (1937) (T. D. B.).
Orenstein: Jl. med. Assoc. S. Africa 3, 479 (1929) (Z. g. H.).
Ottolenghi & Brotzu: Med. Pais. cáldid. 2, 221 (1929) (T. D. B., Z. g. H.).
Ottolenghi: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 36, 623 (1932).
Paladina-Blandini et Marino-Assereto: Riv. di Malariol. 13, 161 (1934) (P.-L., T. D. B.).
Parrot, Catanei, Ambialet & Clastrier: Bull. Organisat. Hyg. 6, 735 (1937) (T. D. B., Z. g. H., A.-L.)
Pecori & Escalar: Riv. di Malariol. 9, 479 (1930) (Z. g. H.).
Peroni: Ist. biochim. ital. (1933) (Z. g. H.).
Peryasu: A. Folha Medica 14, 318 (1933) (A.-L.).
Peter: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 26, 41 (1935) (A.-L.).
— Die synthetischen Malariamittel (Springer, Berlin 1937).
Pikul, Serguiev & Tibourskaya: Med. Parasit. et Parasitic Dis. 3, 322 (1934) (T. D. B.).
Pincu: Rev. stünelor med. 15, 897 (1926) Z. g. H.).
Pinto: Riv. di Malariol. Nr. 5 (1930) (A. S. T.).
Rao & Cheluvarayan: Records of the Malaria Survey of India. 6, 447 (1936) (T. D. B., A.-L.).
Reichsgesundheitsamt: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 41, 432 (1937).
Rhede: Erg. d. inn. Med. 49.
Rice: Ann. Trop. Med. et Parasit. 26, 555 (1932) (T. D. B., P.-L.).
Robin: Bull. Soc. Path. Exot. 27, 691 (1934, a) (A. S. T.).
— Bull. Soc. Méd. Chirurg. Indochine. 12, 378 (1934, b) (T. D. B.).
Robin & Troung-van-Huan: Bull. Soc. Path. Exot. 28, 650 (1935).
Roncoroni: Estrato dal Giornale di Clinica Medica 16, Nr. 15 (1935) (A.-L.).
Ronnefeldt: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 33, 223 (1929).
Ronnefeldt: Münch. Med. Wschr. Nr. 6, (1931).
Rosa et Maccolini: Sonderdruck aus: Giorn. ital. Mal. escot. Nr. 7 (1936) (T. D. B., A.-L., Z. g. H.).
Roy: Jl. Indian Med. Assoc. 4, 531 (1935) (T. D. B.).
Ruge: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 36, 253 (1932).
— Riv. di Malariol. 15, 441 (1936).
Ruge, Mühlens und zur Verth: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Georg Thieme Verlag (1938).
Russel: Bureau of Science Popular Bull. 10, (1931) Manila (T. D. B.).
Russel et Holt: Amer. Jl. of trop. Med. 12, 369 (1932) (Z. g. H.).
Russel: Jl. Philippine Med. Assoc. 13, 227, 339, 381 (1933). (T. D. B.).
Schäfer: Arch. f. Schiffs- u. Trophenhyg. 41, 459 (1937).
Schulemann: Indian Med. Gaz. 70, 83 (1935) (A.-L., T. D. B.).
Seckinger: Arch. Jl. of Trop. Med. 15, 631 (1935) (T. D. B., A.-L.).
Seeberufsgenossenschaft: Merkblatt betreffs Vorbeugungsmaßnahmen und Behandlung bei Malariaerkrankungen. Reichsgesetzdh. bl. 598 (1932) (Z. g. H.).
Sergent Edm., Sergent Et., Parrot & Catanei: Arch. Inst. Pasteur Algérie 13, 566 (1935) (T. D. B.).
Sergent Edm.: Arch. Institut Pasteur Algérie 15, 1 (1937).

Sergent Edm., Balfour, Pittaluga & Sinton: Arch. Inst. Pasteur Algérie 16, 145 (1938).
Sinton & Harbhagwan: Records of the Malaria Survey of India 5, 307 (1935) (T. D. B.).
Sinton, Hutton & Shute: Trans. Roy. Trop. Med. 32, 419 (1938) (Z. g. H.).
— Ann. Trop. Med. 33, 37 (1939) (Z. g. H.).
Sliwensky: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 47, 389 (1933).
Soesilo, Gilbert & Bagindo: Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 3, 153 (1933) (T. D. B., A.-L.).
Soesilo: Tijschr. v. Nederl.-Indie 74, 394 (1934) (A. S. T., A.-L.).
Soesilo: & Gilbert: Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indie 75, 1141 (1935) (T. D. B., A.-L.).
Sorel: Ann. de Méd. et de Pharm. Colon. 33, 501 (193)) (T. D. B.).
Staudt: Bull. Méd. du Katanga 9, 121, 123, 131 (1932) (T. D. B.).
Strickland & Roy: Parasitology 25, 77 (1933) (T. D. B., A.-L., Z. g. H.).
Sur, Sarkar & Banarij: Indian Med. Gaz. 67, 490 (1932) (T. D. B.).
Swellengrebel et de Buck: Proc. Roy. Acad. Sci. 34, 1216 (1931) (T. D. B.).
Tošić: Vojno.-san. Glasnik 10, 91 (1939) (Z. g. H.).
Tropp & Weise: Arch. f. Exper. Path. u. Pharm. 170, 339 (1933).
Vanselow: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 44, 201 (1940).
Wallace: Malayan Med. Jl. 8, 145 (1933) (T. D. B., A.-L.).
Wallace: Jl. Trop. Med. Hyg. Nr. 3, 31 (1936) (A..-L.).
Wehrle: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 32, 194 (1928).
Whitmore: Eighteenth Annual Report, Medical Deparment, United Fruit Company, Boston, Mass. 13, 65 (1929) (T. D. B.).
Winchester: Southern Med. Jl. 29, 1029 (1936) (T. D. B.).
— Southern Med. Jl. 30, 1172 (1937) (T. D. B.).
— Amer. Jl. Trop. Med. 18, 625 (1938).
Young: Jl. Roy. Army Med. Corps. 61. 90, 180, 262, 330, 412 (1933) (T. D. B.).
Ziehmann: Med. Klinik I, 745 (1936).

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	3
Prophylaxe mit Chinin	5
Prophylaxe mit Plasmochin	24
Prophylaxe mit Chinin + Plasmochin	32
Prophylaxe mit Atebrin	38
Prophylaxe mit anderen Arzneimitteln	57
Prophylaxe mit Atebrin + Gametenmittel	58
Die Gametenprophylaxe	62
Zusammenfassung	65
Schrifttum	68

Lebenslauf.

Am 8. April 1916 wurde ich, Heinz Dasbach, als Sohn des Kaufmanns Karl Dasbach und seiner Ehefrau in Hachenburg im Westerwald geboren. Den ersten Unterricht erhielt ich an der Volksschule meiner Heimatstadt, meine weitere Schulbildung erfolgte an der Oberrealschule zu Dieburg in Hessen, wo ich 1935 die Reifeprüfung bestand.

Im Jahre 1933 war ich der Hitler-Jugend beigetreten und im folgenden Jahr Mitglied der NSDAP geworden.

Nach einer halbjährigen Arbeitsdienstzeit in Darmstadt begann ich im Herbst 1935 das medizinische Studium in Bonn und setzte es in Heidelberg fort. Die ärztliche Zwischenprüfung legte ich im Februar 1938 in München ab. Meine klinischen Semester führten mich nach Graz, Wien, Berlin und Düsseldorf. Am 18. Juli 1940 beendete ich in Düsseldorf mein Studium durch das Staatsexamen.